UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1964 N° 225

LACTACIDÉMIE ET TRANSAMINASÉMIE CHEZ LES CANCÉREUX VARIATIONS SOUS L'INFLUENCE DE LA COBALTOTHÉRAPIE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

(MENTION MÉDECINE)

présentée et soutenue publiquement en Juin 1964

PAR

Jorge CASTRO

Moniteur de Biochimie

Diplômé de Biochimie — Diplômé de Sérologie

MEMBRES DU JURY..

MM. VALDIGUIÉ, *Président.*

DOUSTE-BLAZY, BRU, BOUISSOU — *Assesseurs*

VALDIGUIÉ (P.), *Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE TOULOUSAINE Vve R. LION

16, rue Lakanal, 16

1964

CASTRO (Jorge)

Lactacidémie et Transaminasémie chez les cancéreux. Variations sous l'influence de la Cobaltothérapie.

Toulouse,, 1964, Imp. Toulousaine, in-8°, 100 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1964, n° 225.

CASTRO (Jorge)

Lactacidémie et Transaminasémie chez les cancéreux. Variations sous l'influence de la Cobaltothérapie.

Toulouse,, 1964, Imp. Toulousaine, in-8°, 100 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1964, n° 225.

CASTRO (Jorge)

Lactacidémie et Transaminasémie chez les cancéreux. Variations sous l'influence de la Cobaltothérapie.

Toulouse,, 1964, Imp. Toulousaine, in-8°, 100 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1964, n° 225.

CASTRO (Jorge)

Lactacidémie et Transaminasémie chez les cancéreux. Variations sous l'influence de la Cobaltothérapie.

Toulouse,, 1964, Imp. Toulousaine, in-8°, 100 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1964, n° 225.

LACTACIDEMIE ET TRANSAMINASEMIE CHEZ LES CANCÉREUX VARIATIONS SOUS L'INFLUENCE DE LA COBALTOTHÉRAPIE

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM.	Lazorthes.
1er ASSESSEUR		Blanc.
2e ASSESSEUR		Sorel.
DOYENS HONORAIRES		Gorse, Calvet, Lefebvre, Brustier.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ribaut, Vallois, Tapie, Delas, Riser, Bounhoure, Bugnard.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM.	Mériel, Gadrat.
Clinique médicale		
Clinique chirurgicale et Gynéco ogie		Fabre (P.).
Clinique chirurgicale et du Cancer		Grimoud.
Clinique chirurgicale infanti e et Orthopédie		Virenque.
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques		Bazex.
Clinique des Maladies de la Tuberculose et Pathologie interne		Morel.
Clinique des Maladies des voies urinaires		Lhez.
Clinique médicale infantile et Puériculture		Sorel (R.).
Clinique médica e de la Première enfance		Bardier.
Clinique de Neuro-Chirurgie		Lazorthes.
Clinique de Neurologie et Psychiatrie		Géraud.
Clinique obstétricale		Guilhem (P.).
Clinique odonto-stomatologique		Cadenat (H.).
Clinique ophtalmolog que		Calmettes.
Clinique O.R.L. et de Chirurgie maxil o-fa iale		Calvet.
Rhumato ogie		Ruffié (R.).
Clinique traumatologique des membres		Rieunau.
Accouchement et Obstétricie sociale		Pontonnier.
Anatomie		N...
Anatom e appliquée		Poulhès.
Anatomie patholog que		Fabre (J.).
Bactériologie, Hygiène Médecine sociale		Andrieu.
Biophysique médicale		Auvergnat.
Chimie biologique		Va.digu.é (P.).
Electro-Radiologie		Marquès.
Embryologie		Broussy.
Histologie		Bimes.
Hydrologie thérapeutique et C imatologie		Darnaud.
Médecine légale et du Travail		Planques.
Médecine sociale		Monnier.
Parasitologie		Bouisset.
Pathologie chirurgicale		Dambrin.
Pathologie générale et Médecine expérimentale		Sendrail.
Physico-Chimie		N...
Physiologie		Laporte (Y.).
Physiologie appliquée et Pharmacologie		Baïsset.
Physique biologique et médica e		N...
Propédeutique médica e		Laporte (J.).
Thérapeutique		Dardenne.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie gén. et comparée	MM.	Coulouma.
Bactériologie	Mme	Enjalbert.
Biochimie médica e	MM.	Douste-Blazy.
Maladies infectieuses		Armengaud.
Oto-Rhino-Laryngologie	MM.	Claux.
Pathologie médicale		Boulard.
Pathologie chirurgicale		Lagrot.
Physique médicale		Bru.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie et Embryologie	MM.	Planel.
Ophtalmologie		Déodati.
Parasitologie		Ruffié (J.).
Physiologie		Montastruc.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	MM.	Bastide.
Anatomie pathologique		Bouissou.
Anesthésiologie		Lareng.
Carcinologie		Estrade.
Chirurgie générale		Enjalbert.
—		Gédéon.
—		Safrazin.
—		Souquet.
Electro-Radiologie		Pons.
Hématologie		Ducos.
Histologie et Embryologie		Guilhem (A.)
Patho ogie expérimenta e		Gleizes.
Physiologie		Bessou.
Physique médicale		Commanay.
Pneumophtisiologie		Miguères.

AGREGES

Médecine générale	MM.	Ribaut.
—		Calazel.
—		Rascol.
—		Le Taliec.
—		Ribet.
Chirurgie générale		Ficat.
—		Pasquié.
—		Gaubert.
Dermatologie - Syphiligraphie		Dupré.
Hydrologie		Denard.
Méde ine légale		Grèzes-Rueff.
Neurochirurgie		Espagno (J.)
Neuro ogie et Psychiatrie		Gayral.
Obstét ique		Espagno (Gu
Ophtalmo ogie		Bec.
Pneumo-Phtisiologie		Delaude.

AGREGES LIBRES

Anatomie	MM.	Thomas.
P.thologie chirurgicale		D.eulafé.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique, Cryptogamie	Mme	Dulucq-Mathe
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle	MM.	Bourbon.
Chimie pharma eutique		Blanc.
Matière médicale		Vincent.
Pharmacie chimique et Pharmacodynamie		Caujolle.
Pharmacie galénique		Stanislas.
Zoologie		Roux.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Botanique	MM.	Roques.
Pharmacie		Couturier.
Sciences naturelles	Mme	Caujolle.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Microbiologie	MM.	Breuillaud.
Sciences physiques		Pitet.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Toxi.o'ogie	M.	Broussy G.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal	MM.	Roche.
Secrétaire		Berrut.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1964 N° 225

LACTACIDÉMIE ET TRANSAMINASÉMIE CHEZ LES CANCÉREUX VARIATIONS SOUS L'INFLUENCE DE LA COBALTOTHÉRAPIE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

(MENTION MÉDECINE)

présentée et soutenue publiquement en Juin 1964

PAR

Jorge CASTRO

Moniteur de Biochimie

Diplômé de Biochimie — Diplômé de Sérologie

MEMBRES DU JURY..

MM. VALDIGUIÉ, *Président.*

DOUSTE-BLAZY

BRU } *Assesseurs*

BOUISSOU

VALDIGUIÉ (P.), *Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE TOULOUSAINE Vve R. LION

16, rue Lakanal, 16

1964

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547605_0057

A MES PARENTS

Rien ne pourra jamais traduire mon amour et mon immense gratitude.

A MES BEAUX-PARENTS

Ils m'ont toujours considéré comme leur propre fils. Ils savent mon affection pour eux.

A MA FEMME

A MA FILLE INÈS

A MES FRÈRES

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL VALDIGUIÉ

Professeur de Chimie biologique

Biologiste des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'honneur

A NOTRE JURY DE THÈSE :

Monsieur le Professeur DOUSTE-BLAZY
Professeur de Chimie biologique

Monsieur le Professeur BRU
Professeur de Physique médicale

Monsieur le Professeur BOUISSOU
Maître de Conférence Agrégé d'Anatomie pathologique

Monsieur le Professeur agrégé Pierre VALDIGUIÉ
Chargé de Cours à la Faculté

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ MIXTE
DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ MIXTE
DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

A NOS AMIS DU LABORATOIRE DE BIOCHIMIE
DE LA FACULTÉ MIXTE
DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

PRÉFACE

A l'occasion de ce travail, nous sommes très heureux de pouvoir exprimer nos sentiments de vive reconnaissance aux Maîtres dont nous avons reçu l'enseignement et qui nous font aujourd'hui l'honneur de présider et de constituer notre Jury de thèse.

M. le Professeur VALDIGUIÉ, vous nous avez toujours témoigné une grande bienveillance et la plus large indulgence, ce qui a été pour nous un encouragement et un réconfort. Vous nous avez fait l'honneur de nous prendre comme moniteur dans votre Service à la Faculté et de nous permettre de travailler auprès de vous dans votre Laboratoire hospitalier. Dans ces lieux, nous avons retrouvé la clarté et la rigueur de votre enseignement.

Veuillez que cette modeste contribution soit l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre sincère attachement.

M. le Professeur DOUSTE-BLAZY, vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail et de nous accepter dans votre Laboratoire du Centre Régional Anti-Cancéreux. Vous nous avez fait bénéficier d'un enseignement direct inappréciable et vous nous avez appris à utiliser la précision et la rigueur du raisonnement, tout en restant profondément humain.

Nous vous prions de croire à notre affectueuse admiration et à la fidélité de notre dévouement.

M. le Professeur BRU, vous nous avez appris le rôle des radiations en Biologie. Au cours de ce travail, vous nous avez permis d'étudier les malades de votre Service.

Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et notre déférente gratitude.

M. le Professeur BOUISSOU, vous nous avez toujours témoigné un excellent accueil. C'est un grand honneur pour nous de vous avoir pour juge.

M. le Professeur Agrégé P. VALDIGUIÉ, vous nous avez toujours manifesté beaucoup de sympathie. Nous sommes très heureux de vous voir siéger à notre Jury de thèse et nous vous prions de croire à nos très sincères et amicaux remerciements.

Nous n'aurons garde d'oublier nos Maîtres de la Faculté et de l'Hôpital.

M. le Professeur PORTMANN, *Doyen honoraire de la Faculté de Médecine de Bordeaux*, a reporté sur nous l'affection qu'il a pour notre Père. Dès notre arrivée en France, il nous a fait l'honneur de nous accueillir au sein de sa famille. Il nous est bien difficile de lui dire en si peu de mots notre profonde admiration et toute notre gratitude pour lui ainsi que pour MADAME PORTMANN.

M. le Professeur LAZORTHES, *Doyen de la Faculté de Médecine de Toulouse*, nous a toujours réservé un excellent accueil dans son Service. Nous voudrions qu'il voit dans cette thèse la marque de la très vive et très respectueuse admiration que nous avons pour lui.

M. le Professeur Michel PORTMANN et Madame le Docteur Claudine PORTMANN ont toujours témoigné à notre égard d'une grande et amicale compréhension dont nous sommes très honorés. Ils nous ont bien souvent guidé et nous leur devons beaucoup. Qu'ils soient certains de notre fidèle et respectueux attachement.

M. le Docteur CABANNES a toujours été pour nous un excellent conseiller. Nous ne saurions trop lui exprimer notre profonde reconnaissance.

M. le Docteur CAMPAN, qui nous a toujours chaleureusement accueilli et nous a fourni des preuves de cordiale sympathie.

Une atmosphère particulièrement amicale a présidé à la réalisation de ce travail. Nous en remercions bien vivement tous nos camarades du Laboratoire de Biochimie et en particulier le Docteur LEGRAND et le Docteur SOULA qui nous ont toujours témoigné leur plus vive sympathie.

Nous n'oublierons pas tout le corps médical et technique du C.R.A.C. dont la compréhension, la collaboration et les services désintéressés ont été les éléments indispensables à nos propres réalisations.

PREMIÈRE PARTIE

Lactacidémie chez les cancéreux et variations sous l'influence de la cobaltothérapie

PLAN

Introduction.

I. TRAVAUX ANTÉRIEURS.

1) Métabolisme des glucides chez les cancéreux.

A. *Rappel de biochimie générale.*

B. *Glycolyse des tumeurs.*

a) Glycolyse des tumeurs *in vitro.*

b) Glycolyse des tumeurs *in vivo.*

c) Différence entre la glycolyse des tumeurs et des autres tissus.

C. *Cycle de Krebs dans les tumeurs.*

a) Etudes *in vitro.*

b) Etudes *in vivo.*

c) Etude des conditions expérimentales modifiant le cycle de Krebs *in vitro.*

2) Méthodes de dosage de l'acide lactique.

Technique de microdiffusion.

Technique colorimétrique.

3) Lactacidémie.

Taux normal.

Variations physiologiques.

Variations pathologiques.

II. TRAVAUX PERSONNELS.

1) Prélèvement.

2) Choix d'une technique.

3) Résultats.

a) *Sujets normaux.*

b) *Sujets porteurs d'une néoplasie.*

c) *Variations sous l'influence de la cobaltothérapie.*

4) Conclusion.

INTRODUCTION

Les auteurs qui ont fait des études sur les perturbations du métabolisme glucidique chez les cancéreux, ont été frappés par l'augmentation de la production d'acide lactique.

L'interprétation de ces troubles mène trop souvent à des impasses. Il nous a semblé intéressant de chercher à pénétrer le mécanisme de production de ces modifications en nous demandant si l'action d'une thérapeutique pouvait les diminuer.

Sans nous dissimuler nullement les difficultés du problème, sa complexité et la multiplicité des facteurs susceptibles d'intervenir dans le mécanisme de ces perturbations, nous avons pensé que le fait d'aborder leur étude de ce point de vue était susceptible de conduire à une compréhension plus rationnelle de leur pathogénie.

Nous avons divisé ce travail en deux parties :

— *Etude expérimentale des méthodes de dosage de l'acide lactique,*

— *Dosages chez les cancéreux et variations sous l'influence de la cobaltothérapie.*

Tout d'abord, nous allons faire une étude bibliographique sur le métabolisme glucidique chez les sujets porteurs d'une néoplasie.

I. TRAVAUX ANTÉRIEURS

1) Métabolisme des glucides chez les cancéreux

A. *Rappel de biochimie générale*

Les biochimistes s'intéressant au cancer ont essayé, par la voie de l'analyse, de trouver des différences spécifiques entre les cellules normales et les cellules cancéreuses et, d'autre part, des anomalies biochimiques spécifiques d'un organisme porteur d'un cancer.

Warburg [90] fut le premier à attirer l'attention sur les aberrations du métabolisme glucidique dans les cellules cancéreuses. Il pensait que l'atteinte non spécifique, irréversible et continue des facteurs de la respiration, produit soit la mort soit la cancérisation des cellules. En effet, les cellules ont besoin d'énergie ; la respiration étant inhibée, il n'y a que la fermentation qui pourra produire de l'énergie. La fermentation étant un phénomène cytoplasmique et la respiration un phénomène mitochondrial, il y a une différence morphologique. Warburg faisait ses travaux sur des cellules d'ascite néoplasique. Il a mis au point des techniques manométriques. La quantité d'anhydride carbonique qui se forme est proportionnelle à la quantité d'acide lactique présent, car celui-ci déplace le gaz carbonique des bicarbonates. Une molécule gramme d'acide lactique libère une molécule gramme de gaz carbonique.

Il utilisait comme unité la quantité des microlitres de gaz carbonique libérés par milligramme de tissu sec en une heure.

Il a constaté que les cellules cancéreuses obtiennent autant d'énergie de la fermentation que de la respiration, tandis que dans les cellules non néoplasiques l'énergie de la respiration est cent fois supérieure à l'énergie provenant des fermentations.

Darlington [32 *bis*] puis Woods et Bey [95 *bis*] sont arrivés à diminuer la respiration en privant les cellules en oxygène. Cette propriété pouvait être transmise aux cellules filles. Mais, d'après Warburg, cette diminution de la respiration ne suffit pas à la cancérisation. En effet, il faut que les phénomènes de fermentation prennent place pour fournir l'énergie nécessaire aux cellules. Ceci est un phénomène assez long et il faut plusieurs divisions cellulaires pour le faire. A ce moment, il y a un triage des cellules et ce ne sont que les plus fortes qui deviendront néoplasiques.

Goldblatt et Cameron [41] ont transformé des fibroblastes en cellules néoplasiques en les privant d'oxygène.

Après ce bref rappel de biochimie générale, nous allons étudier les principaux travaux faits sur la glycolyse et le cycle de Krebs chez les cancéreux.

B. *Glycolyse des tumeurs*

Il faut considérer les études faites sur la glycolyse *in vitro*, *in vivo* et les différences entre la glycolyse des tumeurs et des autres tissus.

a) *Glycolyse des tumeurs* in vitro.

Greenstein [43] a utilisé des méthodes manométriques et il utilise la même unité que Warburg : quantité de microlitres de gaz carbonique libérés par heure

par un milligramme de tissu sec. Dans un milieu aérobie, il a constaté que les tumeurs de rat donnent des valeurs supérieures à 10 dans dix des quatorze tumeurs. Les tissus non cancéreux présentent des taux inférieurs à 3, sauf le placenta et la rétine qui présentent 45 et 10 respectivement. Dans un milieu anaérobie, les cancers ont des taux entre 16 et 36, tandis que les tissus non cancéreux présentent des taux de 2 à 88 unités. Donc la plus grande différence se trouve lorsque les tumeurs sont placées dans les conditions d'anaérobiose. L'excès de production d'acide lactique a une influence sur la consommation d'oxygène : les tumeurs ont une consommation d'oxygène qui varie de 5 à 20 et les tissus non cancéreux ont des taux de consommation de 3 à 31.

Dicksen et Simmer [34, 35] font remarquer que le taux de production de gaz carbonique en milieu anaérobie des cancers de souris et de rats varie de 18 à 34, tandis que dans les tissus non cancéreux la variation est de 3 à 88. Donc potentiellement la production d'acide lactique est aussi grande dans les tissus non cancéreux que dans les tissus cancéreux.

b) *Glycolyse des tumeurs* in vivo.

Ces études ont donné les plus importantes constatations. Cori et Cori [31, 32] ont montré que la teneur du sang artériel et veineux en acide lactique et glucose est différente dans une tumeur et dans un tissu normal. Dans le sang efférent de la tumeur, il y a plus d'acide lactique et moins de glucose que dans le sang efférent d'un tissu normal. Egalement, si l'on donne du glucose à un malade, la teneur en acide lactique augmente tandis que chez un sujet non cancéreux le taux d'acide lactique reste stationnaire.

Des travaux plus récents ont montré que des conditions de milieu de la tumeur sont différentes de celles du tissu non cancéreux.

Nous allons considérer la teneur en oxygène, la vascularisation et le pH des tumeurs.

• Teneur en oxygène des tumeurs. — URBACH [88] a constaté que la tension d'oxygène des tumeurs est de 15 à 30 pour cent inférieure à celle des tissus voisins. Néanmoins, il a constaté des diminutions analogues dans des tissus non cancéreux. En particulier dans ceux du psoriasis, du lichen, des verrues et des escarres.

• Vascularisation. — ALGIRE et CHALKLEY [1] ont trouvé des différences remarquables entre la vascularisation des tumeurs et des autres tissus. Ils ont constaté que :

1. L'apport de sang artériel est minimum.
2. Les capillaires sont plus longs, plus dilatés et plus tortueux que dans les autres tissus.
3. Les cellules autour des vaisseaux sont identiques à celles de l'intérieur de la tumeur et parfois les cellules endothéliales des capillaires sont difficiles à trouver.
4. La quantité de sang à travers les capillaires est très diminuée.
5. La quantité d'anastomoses artério-veineuses est très augmentée.

Ces différences circulatoires pourraient expliquer l'augmentation de la glycolyse anaérobie dans les tumeurs ainsi que la baisse de la tension d'oxygène observée par URBACH à l'intérieur des tumeurs. Egalement, elles peuvent expliquer la discordance qui existe parfois entre l'action des médications *in vitro* et *in vivo*.

• pH des tumeurs. — KAHLER et ROBERTSON [50] ont trouvé que le pH des tumeurs du foie est de 7 tandis que le uH du tissu hépatique normal est de 7,4.

CORI et CORI [32] pensent que cette diminution du pH est due à l'accumulation d'acide lactique. En effet, lors de l'administration de glucose, le taux d'acide lactique augmente de façon proportionnelle à la baisse du pH.

c) *Différences entre la glycolyse des tumeurs et des autres tissus.*

Grâce aux techniques modernes d'analyses comme l'ingestion du glucose marqué et aux études chromatographiques des corps intermédiaires, différents auteurs sont arrivés à des résultats intéressants.

Le Page [56, 57] a trouvé que la formation d'acide lactique à partir du fructose diphosphate est plus grande dans le cœur, le muscle strié et le rein que dans les tumeurs greffées et que les concentrations des intermédiaires du métabolisme glucidique sont dans un taux similaire. Mais Le Page a constaté que les cancers peuvent faire une glycolyse et une formation des esters phosphoriques beaucoup plus rapidement que les tissus normaux, lorsque le taux de glucose est très bas. Il pense que dans les tissus non néoplasiques il y a une inhibition de la réaction de l'hexokinase.

Groth [44] n'a pas constaté de formation d'alanine lorsqu'il a donné de l'acide pyruvique marqué. Par contre, le taux de propanédiol phosphaté radioactif est très important. Il pense que tout l'acide pyruvique donnera de l'acide lactique.

Beck [15] a étudié les taux minima d'enzymes nécessaires au bon déroulement des réactions de la glycolyse dans des globules blancs des leucémiques et dans des globules blancs normaux. Il a constaté que tous les enzymes étaient à un taux supérieur au minimum nécessaire. Egalement, les conditions du pH dans les tumeurs ne peuvent pas expliquer les aberrations du métabolisme glucidique. Néanmoins, il fait remarquer que la baisse du taux de la lactico-déshydrogénase et de la phospho-glycéro-aldéhyde déshydrogénase fait augmenter la glycolyse.

Boxer et Shonck [11] ont trouvé que le taux de l'alpha-glycérophosphate déshydrogénase est très bas

dans les tumeurs. L'absence de cet enzyme, qui permet le passage du cytoplasme aux mitochondries, ferait augmenter le métabolisme cytoplasmique ; il y aurait donc une augmentation de l'acide lactique.

Busch et Nyhan [20, 21] ont fait les travaux les plus importants. Ils ont constaté que la vitesse de formation d'acide lactique est plus élevée dans le cerveau, le rein, le foie et le cœur que dans les tissus cancéreux. Mais il y a un différence importante : dans les tissus non cancéreux, l'acide lactique est formé de trente secondes à huit minutes après l'injection du glucose marqué. Quinze minutes après, ils ont trouvé de l'acide aspartique, acide glutamique et alanine marqués. Dans les tissus cancéreux, après quinze minutes, il y a seulement de l'acide lactique qui est marqué. Il semble, d'après ces travaux, que l'augmentation de l'acide lactique est due plus à une inhibition de la continuation de son catabolisme qu'à une aberration dans sa formation.

C. *Cycle de Krebs dans les tumeurs*

Nous allons étudier les études faites sur le cycle de Krebs chez les cancéreux, *in vitro* et *in vivo*.

a) *Cycle de Krebs* in vitro.

L'étude du cycle de Krebs *in vitro* nous donne une notion lointaine de la réalité physiologique. Néanmoins, elle permet de constater la possibilité qu'ont les tumeurs de réaliser les différentes réactions chimiques.

Olson [67] a donné de l'acide pyruvique marqué. Il a constaté que la vitesse de formation de gaz carbonique marqué est la même dans des coupes de tumeur et dans des coupes de tissu normal du foie.

Zamenick [102] a trouvé que la vitesse de formation de gaz carbonique marqué à partir du glucose mar-

qué est trois fois plus importante dans des coupes de tumeurs du foie que dans des coupes de foie normal. Egalement, le marquage des acides aminés est dix fois plus important dans les coupes des tumeurs que dans les coupes de tissu normal.

Weinhouse [93, 94] a donné de l'acide lactique et de l'acide palmitique marqués. Il a constaté que l'apparition des corps marqués appartenant au cycle de Krebs est aussi importante dans les tumeurs que dans les tisssus non tumoraux.

Ochoa [66] a montré la présence de l'enzyme de condensation dans les tissus néoplasiques, et Weinhouse [93, 94] a trouvé que son taux est le même que dans les tissus non cancéreux.

Nous connaissons l'énorme importance des transporteurs d'hydrogène pour le bon déroulement du cycle de Krebs. Il y a quelques auteurs qui ont étudié ces facteurs chez les cancéreux ; ils pensent que ce sont ces variations qui sont responsables de l'augmentation de la fermentation aux dépens de la respiration. Nous allons voir les principaux travaux.

Jedeikin et Weinhouse [49] trouvent des différences dans le taux du NAD. Dans les tissus néoplasiques, il y a 90 à 300 microgrammes de NAD par gramme de tissu tandis que dans les tissus non cancéreux, il est au taux de 100 à 600 microgrammes par gramme de tissu. Celui de la forme réduite $NADH_2$ est de 19 à 38 microgrammes par gramme de tissu cancéreux et 16 à 370 microgrammes par gramme de tissu non cancéreux.

Potter [73] a fait des travaux sur les cytochromes. Il a constaté que le cytochrome C a un taux de 21 à 371 microgrammes par gramme de tissu non cancéreux et 9 à 20 microgrammes par gramme de tissu néoplasique. Quant au cytochrome oxydase, il a trouvé 92 à 974 microgrammes par gramme de tissu cancéreux.

Néanmoins, à l'heure actuelle, il semble qu'on ne

puisse pas donner la diminution des taux des transporteurs d'hydrogène pour responsable de la diminution des oxydations cellulaires.

L'étude *in vitro* nous donne des résultats très différents de ceux donnés par l'étude *in vivo*, comme nous allons le voir plus bas. Mais après avoir examiné les études *in vivo*, nous allons nous apercevoir qu'en changeant les conditions expérimentales les études *in vivo* vont nous donner les mêmes résultats.

b) *Le cycle de Krebs* in vivo.

Les études faites *in vivo* nous montrent des différences remarquables.

Les progrès ont été considérables car de nouvelles techniques ont permis des études plus précises. Ainsi, actuellement, les techniques d'homogénéisation ont pris la place des anciennes techniques de coupes des tissus.

Les anciens auteurs ont constaté que les tissus cancéreux ne réduisent pas le bleu de méthylène, mais la plupart des tissus non cancéreux le réduisent.

Elliot [39], en faisant ses expériences sur des coupes de tissus, est le précurseur des nouvelles études. Il remarque que la synthèse des glucides est minime dans les cancers. Egalement, il constate que la formation d'acide succinique à partir d'acide malique est normale, mais l'oxydation de l'acide succinique en acide fumarique n'a pas lieu.

Potter [73], en utilisant les nouvelles techniques d'homogénéisation, a trouvé que l'action de la succino-déshydrogénase est moins grande dans les cancers que dans les tissus voisins. Il pense qu'il s'agit de l'action des facteurs non spécifiques qui inhibent l'ATP nécessaire à l'action de la succino-déshydrogénase.

Meister [59] a constaté le même taux de lactico-déshydrogénase dans les tissus cancéreux et dans les tissus non cancéreux.

Wroblewski [96] a constaté que l'augmentation de la lactico-déshydrogénase dans le sérum et dans le liquide céphalo-rachidien peut servir pour diagnostiquer la présence d'un cancer.

Bierman [7] pense que le taux de la lactico-déshydrogénase dans le sérum est parallèle à l'évolution du processus néoplasique et peut permettre de suivre le traitement.

Weinhouse [94] a constaté que la malico-déshydrogénase, l'isocitrique déshydrogénase et l'alpha-céto-glutarate déshydrogénase ont un taux normal dans les tissus néoplasiques.

Barban et Schulze [3] constatent que tous les enzymes du cycle de Krebs sont présents dans les cancers.

Potter [74] a mis au point une technique de blocage du cycle de Krebs en faisant agir le fluoracétate de sodium qui le bloque au niveau de l'acide citrique. Pour l'analyse chimique, il utilise une chromatographie quantitative pour calculer le taux des métabolites avant la réaction bloquée.

Il a constaté que le cycle mitochondrial ne fonctionnait pas à plein régime chez les cancéreux. Mais cette expérience semble en contradiction avec une autre expérience faite par Potter [73], qui consistait à faire agir l'acide malique qui a une action inhibitrice sur la succino-déshydrogénase. Ici, il constate que les taux d'acide succinique sont les mêmes dans les tissus normaux et néoplasiques.

Busch [17] a constaté que si l'on donne de l'acide acétique marqué et si l'on détermine l'acide succinique marqué au bout de quinze secondes, on constate que dans les tissus normaux la quantité d'acide succinique marqué est très grande, tandis que dans les tissus cancéreux elle est minime.

Busch [18] a donné de l'acide pyruvique et du glucose marqués. Il a constaté que, dans les tissus néo-

plasiques, il y a formation d'acide lactique, tandis que dans les tissus normaux il y a passage au cycle de Krebs. Egalement, le taux d'acide glutamique marqué est très important dans les tissus normaux et il est très faible dans les cancers.

Comme l'utilisation du glucose *in vivo* dans le cœur, le rein et le cerveau est supérieure à celle qui se fait dans les tumeurs, on peut penser qu'il s'agit bien d'un défaut du cycle de Krebs et que c'est là l'origine de l'augmentation du taux de l'acide lactique dans les cancers. Cette diminution dans le fonctionnement du cycle de Krebs a été démontrée pour quelques tumeurs animales, mais pas pour les tumeurs humaines.

c) *Etude des conditions expérimentales modifiant le cycle de Krebs* in vitro.

Nous avons pu constater la différence qui existe entre le déroulement du cycle de Krebs *in vitro* et *in vivo*. Mais, depuis les travaux d'Algine et Chakley [1], nous savons que le lit vasculaire des tumeurs est sensiblement différent de celui des tissus normaux. Ceci a comme effet des variations de la teneur d'oxygène et du pH notamment.

Busch [19], en faisant des expériences sur des coupes de tissus *in vitro*, a constaté que, dans les conditions physiologiques de teneur d'oxygène, à pH 7,4 les coupes de tissus cancéreux forment 4,6 à 6,1 micromoles d'acide citrique par gramme en deux heures. Les coupes de tissus normaux forment à peu près la même quantité, sauf sur les coupes de rein qui forment vingt fois plus.

Si l'on baisse de 5 pour cent la tension en oxygène, l'accumulation en acide citrique descend au dixième de sa valeur précédente. Si l'on réduit la quantité de glucose dans le milieu, on peut constater une chute de 50 pour cent de la valeur de production sous les conditions physiologiques.

Si l'on réduit le pH de 7,4 à 5,4, il y a également une baisse de l'accumulation de l'acide citrique.

Busch [20] a constaté que dans les véritables conditions de vie de la tumeur sa capacité de production d'acide citrique est réduite au quatorzième de sa capacité maximale de production.

Ayant constaté une anomalie dans le métabolisme glucidique, beaucoup d'auteurs ont cherché à vérifier l'action thérapeutique des drogues inhibitrices de la glycolyse [21, 22, 23, 37, 43].

Ainsi le fluorure qui inhibe l'énolase, l'acide iodoacétique qui inhibe le métabolisme de l'acide 3-phosphoglycérique, l'acide fluoro-pyruvique qui inhibe la lactico-déshydrogénase et des dérivés halogènes de l'acide acétique : acide fluoro-acétique et acide chloro-acétique qui inhibent la lactico-déshydrogénase, mais aussi la réduction de l'acide pyruvique, ont une action anticancéreuse ; mais ils sont tellement toxiques qu'ils ne peuvent pas être proposés aux cliniciens.

Après cette étude bibliographique du métabolisme des glucides chez les cancéreux, nous allons examiner les méthodes de dosage que nous avons employées.

2) Méthode de dosage de l'acide lactique

Il existe plusieurs méthodes de dosage [4, 29, 40, 60]. Elles utilisent l'oxydation quantitative de l'acide lactique en acétaldéhyde, puis le dosage de celui-ci par iodométrie ou par colorimétrie.

Nous allons exposer les techniques que nous avons employées.

a) *Méthodes iodométriques*

Plusieurs techniques ont été proposées. La méthode de Clausen [40], dans laquelle l'acide lactique est transformé en acétaldéhyde qu'on distille dans un excès

de bisulfite de sodium. L'excès de bisulfite est dosé par iodométrie. Cette technique a une sensibilité et une spécificité remarquables, mais l'appareillage est très encombrant. Nous avons retenu la méthode de microdiffusion.

• Méthode de microdiffusion de CONWAY : technique de WINNICK [29].

Nous avons utilisé pour la diffusion la cellule de Conway modèle moyen. Il s'agit d'un récipient en verre qui est divisé en deux chambres concentriques dont la hauteur et le diamètre sont différents.

Principe :

Si l'on met dans la chambre externe de la cellule de Conway une solution qui contient de l'acétaldéhyde, celui-ci exercera une certaine tension et, par simple diffusion gazeuse, elle sera absorbée dans la chambre interne. Dans celle-ci, on a mis une solution de bisulfite de sodium titrée. A la surface de celle-ci, la tension sera nulle et l'on pourra procéder au dosage suivant la technique de FREIDEMANN.

La technique de WINNICK est basée sur le fait constaté par GORDON et QUASTEL [29] que l'acide lactique peut être oxydé quantitativement par une solution acide de sulfate cérique lorsqu'on opère à 37°C.

FREIDEMANN, COTONIO et SCHAFFER [29] ont mis au point le dosage par iodométrie de l'acétaldéhyde. Après avoir neutralisé l'excès de bisulfite on passe en milieu alcalin et à chaud. Dans ces conditions, le bisulfite est libéré et l'on peut doser la quantité de bisulfite combiné à l'acétaldéhyde.

Pour avoir une meilleure sensibilité, il faut utiliser la microburette horizontale de Conway. Celle-ci a une capacité de 0,25 millilitre et elle est graduée en 0,001 millilitre.

Réactifs :

Solution acide de sulfate de zinc : 18 grammes de sulfate de zinc dans un litre d'acide sulfurique N/6.

Soude N/3 : ajuster cette solution de façon qu'un millilitre de cette solution neutralise 2 millilitres de la solution acide.

Solution de sulfate de cuivre à 10 pour cent.

Solution de chaux à 5 pour cent.

Solution saturée de sulfate cérique : à préparer extemporanément. Dans un mortier, écraser en particules très fines un peu de sulfate cérique. Introduire dans un tube à essais une quantité suffisante d'acide sulfurique 2 N et ajouter le sulfate cérique jusqu'à saturation. Mélanger.

Solution de bisulfite de sodium à 0,05 M.

Solution d'iode N/10.

Solution d'iode N/200. La grande sensibilité de l'empois d'amidon pour l'iode nécessite une concentration suffisante en iodure de potassium. On dilue à l'aide d'une solution aqueuse d'iodure de potassium à 25 grammes par litre.

Solution d'hyposulfite de sodium à 0,05 M.

Phosphate disodique pur.

Technique :

— Destruction des protéines et des glucides.

Dans un tube à centrifuger, placer :

1 ml de sang fluoré ou de plasma,
2 ml de la solution acide de sulfate de zinc,
1 ml de soude N/3.

Mélanger et ajouter :

1 ml de la solution de cuivre à 10 p. cent,
1 ml de la solution de chaux à 5 p. cent.

Mélanger et centrifuger pendant dix minutes.

— Oxydation de l'acide lactique en acétaldéhyde.

Dans un tube à essai, on met :
3 volumes du surnageant clair,
1 volume de la solution acide de sulfate cérique.
Mélanger. Placer trente minutes dans un bain-marie à 37°C.

— Diffusion gazeuse.
Dans la cellule de Conway préalablement graissée sur le bord supérieur et externe, on place :
dans la chambre interne :
1 ml de la solution de bisulfite de sodium ;
dans la chambre externe :
2 ml de la solution d'acétaldéhyde,
on laisse diffuser pendant deux heures.

— Dosage par iodométrie.
Dans un tube à hémolyse introduire :
0,8 ml du liquide de la chambre interne et
I goutte d'empois d'amidon.

On titre avec une microburette l'excès de bisulfite avec une solution d'iode N/10. Mais, même avec une goutte, on dépasse généralement le point final de la réaction. Pour récupérer l'excès d'iode, on utilise la solution d'hyposulfite jusqu'à décoloration. Maintenant, le point final de la réaction est atteint en utilisant la solution d'iode N/200 qu'on ajoute goutte à goutte d'une microburette jusqu'à coloration bleu pâle.

On ajoute 0,10 gramme de phosphate disodique et l'on introduit le tube pendant trente secondes dans de l'eau bouillante. Le bisulfite libéré est dosé grâce à la solution d'iode N/200 qu'on laisse sortir par capillarité d'une microburette. Le point final de la réaction est parfois difficile à saisir. Nous avons pris comme point final de la réaction la persistance de la coloration bleu pâle pendant vingt secondes.

Calcul :

Avec le sang, chaque millilitre du mélange introduit dans la chambre externe de la cellule de Conway représente : $1 \times 3/4 \times 1/6$ millilitre de sang et les 0,8 pris à la fin de la diffusion correspondant à 0,1 millilitre de sang.

En utilisant de l'iode N/200, chaque division de 0,01 millilitre de la burette correspond à 0,0025 milligramme. Donc, si l'on a employé X divisions, on a :

— milligramme d'acide lactique pour 100 millilitres de sang $= X \times 2{,}25$.

Mais comme nous avons employé 2 millilitres de mélange, il faut diviser par 2 :

— milligramme d'acide lactique pour 100 millilitres

$$= \frac{X \times 2{,}25}{2}$$

b) *Techniques colorimétriques*

Beaucoup de techniques ont été décrites. La technique de Barker et Summerson [4] au para-hydroxy-diphényle est très utilisée à l'étranger. Nous ne l'avons pas essayée car il est très difficile de se procurer ses réactifs en France.

Nous avons réalisé une vingtaine de dosages avec la technique de Milton [60] au Vératrol (ortho-di-méthyl-oxy-benzène). Nous allons voir le principe, puis le protocole opératoire.

Principe :

Après désalbumination par action d'une solution aqueuse de sulfate de zinc en milieu alcalin, on précipite les glucides par action d'une solution saturée de sulfate de cuivre et de chaux vive. L'acide lactique du surnageant est transformé en acétaldéhyde qui va réagir avec le vératrol pour donner une coloration qu'on compare avec une gamme.

Réactifs :

Solution de sulfate de zinc à 10 pour cent,
Soude 0,5 N,
Solution de sulfate de cuivre à 15 pour cent,
Chaux vive pour analyse,
Acide sulfurique pur,
Solution à 0,125 gramme de vératrol dans 99,8 millilitres d'alcool.
Solution étalon de lactate de calcium à 100 milligrammes pour cent.

Technique :

— Désalbumination : dans un tube à centrifuger, on met :
1 ml de sang,
3 ml d'eau distillée.

Mélanger et ajouter :
1 ml de la solution de sulfate de zinc,
1 ml de soude 0,5 N.
Attendre cinq minutes.
Centrifuger pendant quinze minutes.

— Séparation des glucides :
Dans un tube à centrifuger, placer :
3 ml de surnageant,
1 ml de sulfate de cuivre à 15 pour cent,
1 gramme de chaux vive.
Mélanger par retournement et compléter à 5 millilitres avec de l'eau distillée. Mélanger.
Repos pendant trente minutes.

— Transformation d'acide lactique en acétaldéhyde :
Centrifuger puis filtrer.
Dans un tube à essai, mettre :
1 ml de filtrant,
3 ml d'acide sulfurique concentré.
Mélanger puis laisser le tube pendant cinq mi-

nutes dans un bain-marie bouillant, puis introduire le tube dans un récipient à 20°C.

— Dosage colorimétrique :
Ajouter 0,15 millilitre de la solution de vératrol.
Mélanger puis mettre le tube pendant vingt minutes dans un bain-marie à 20°C.
Lire au photocolorimètre à 560 millimicrons.
Comparer avec une gamme de lactate de calcium.

— Préparation de la gamme :

Solution mère :

Dissoudre 0,171 gramme de lactate de calcium dans 100 millilitres d'eau. Cette solution contient 1 milligramme d'acide lactique par millilitre.

Solutions diluées :

Faire des dilutions qui contiennent de 0,005 à 0,03 milligramme par millilitre. 1 millilitre de ces solutions est traité comme l'essai à partir du passage de l'acide lactique à l'acétaldéhyde par action de l'acide sulfurique.

3) Acide lactique dans le sang

Taux normal

Le taux normal d'acide lactique dans le sang est de 10 à 20 milligrammes pour 100 millilitres de sang, soit 1 à 2 mEq par litre.

Ce taux résulte de l'équilibre entre la production et la consommation de l'acide lactique au repos. La production au repos est due surtout aux hématies qui ne possèdent pas de système enzymatique du cycle de Krebs et aux cellules de la muqueuse intestinale et de la rétine qui, bien que possédant le système enzymatique

du cycle de Krebs, produisent un large excès d'acide lactique. La consommation est liée à l'activité hépatique et cardiaque qui retransforme l'acide lactique en acide pyruvique.

L'acide lactique a une très grande importance dans l'équilibre acido-basique. Il est un des constituants primordiaux des acides organiques dont le taux normal est de 6 milli-Equivalents. Lorsque le taux d'acide lactique est très augmenté, il se produit ce qu'on appelle une acidose fixe. L'organisme lutte contre cette invasion par un accroissement du départ de gaz carbonique par le poumon, puis par une augmentation de l'excrétion des acides par le rein et enfin par une élimination accrue d'ammoniaque par le rein.

Tous ces phénomènes produisent une baisse de la réserve alcaline, puis une baisse du pH.

Il existe plusieurs processus qui peuvent produire des variations du taux de l'acide lactique dans le sang.

Variations physiologiques

1) *Travail musculaire :*

Kayser [48] a montré les variations du taux de l'acide lactique dans le sang sous l'influence du travail musculaire. Après un travail intense et de courte durée, le taux d'acide lactique s'élève et il atteint son maximum cinq minutes après l'arrêt du travail : 1 à 2 grammes par litre. Le retour à la normale se produit en deux ou trois heures. Après un travail modéré mais prolongé, l'élévation du taux d'acide lactique est moindre. Dans le sang artériel, il y a 3 milligrammes pour cent de moins d'acide lactique et 4 milligrammes pour cent de plus de glucose que dans le sang veineux. Il semble donc que le passage de l'acide lactique en glucose se produise dans le poumon.

2) *Grossesse :*

Les différents auteurs ne sont pas d'accord. Pour Bokelmann [9] il y a une forte augmentation ; mais d'après Stander et Radelet [50] il n'y aurait pas de variation.

Variations pathologiques

1) *Maladies du cœur :*

Dans l'insuffisance cardiaque, il y aurait une augmentation du taux d'acide lactique dans le sang. Certains auteurs [40] ont proposé l'évaluation de la réserve de puissance du cœur en fonction inverse de l'augmentation du taux d'acide lactique après un travail standard. La stase veineuse du sang a pour conséquence une accumulation de gaz carbonique et d'acide lactique. Ceci produit une hyperpnée qui épuise l'acide carbonique du sang artériel : il y aura donc une acidose veineuse fixe et une alcalose artérielle gazeuse.

Dans les coronarites aiguës, il y a une augmentation de l'acide lactique et de l'acide pyruvique dans le sang. Ceci est la conséquence de l'anoxie consécutive à l'obstacle coronarien.

2) *Maladies du rein :*

L'acidose qu'on constate parfois dans les néphrites semble due plutôt à une rétention de phosphates acides et à une élimination accrue des bases fixes qu'à une augmentation des acides organiques [86].

3) *Cancers :*

Warburg a constaté un accroissement constant du taux de l'acide lactique dans le sang chez les cancéreux [90].

Schoental [80] a constaté des augmentations très importantes dans les cancers primitifs du foie, mais il

n'a pas constaté d'élévations dans les autres localisations, même avec des métastases hépatiques.

4) *Maladies de la nutrition :*

Dans le diabète, l'acidose fixe dépend de la production massive dans l'organisme des acides acétylacétique et béta-hydroxybutyrique, mais HIMNICK [55] a rencontré des acidoses diabétiques qui seraient uniquement dues à d'autres acides organiques et en particulier à l'acide lactique.

Dans l'avitaminose B_1 on constate une augmentation du taux de l'acide lactique et d'acide pyruvique. Ceci est la conséquence du rôle fondamental de la vitamine B_1 dans le métabolisme des glucides [51].

5) *Autres maladies :*

Dans les infections, il y a une augmentation de l'acide lactique dans le sang. Pour POLONOVSKI, il s'agit d'un témoin de la néoglycogénèse car il y a une augmentation de la glycémie et de l'indice chromique résiduel [71].

Dans les brûlures, l'hyperlactacidémie est le témoin du métabolisme glucidique accru car le taux sanguin de sucre et d'acide pyruvique est augmenté et les taux du glycogène hépatique et musculaire diminués [86].

On peut utiliser la lactacidémie pour faire un diagnostic de glycogénose hépatique type 1 : défaut de la glucose-6-phosphatase. Plus sensible encore est l'épreuve de SCHWARTZ. On dose l'acide lactique et le glucose dans le sang. Puis on donne au malade du galactose. Normalement, pas d'augmentation de la lactacidémie et augmentation de la glycémie. Chez les porteurs d'une glycogénose hépatique type 1 il y a une très forte augmentation de la lactacidémie (100 milligrammes pour 100 millilitres) [86].

II. TRAVAUX PERSONNELS

Ce second chapitre constitue l'exposé de nos travaux personnels.

En premier lieu, nous allons décrire les meilleures conditions pour faire un prélèvement correct. Ensuite nous donnerons les raisons qui nous ont amené à choisir la technique finalement retenue, et enfin les résultats obtenus.

I. Prélèvement

Le prélèvement doit être fait dans des conditions très précises que nous avons suivies et qui nous ont donné toute satisfaction.

Le malade doit être à jeun et au repos depuis une heure au moins [48].

Le sang doit être prélevé sur un inhibiteur de la glycolyse : fluorure de sodium ou acide trichloracétique. Nous donnons ci-dessous les chiffres obtenus en faisant varier le milieu du prélèvement.

Sang sur fluorure (mg pour 100 ml)	Sang sur héparine (mg pour 100 ml)	Sang sur acide trichloracétique (mg pour 100 ml)
23	150	
18		18
12	98	13
14		14

Ces résultats montrent que l'héparine ne convient pas et qu'il est nécessaire d'ajouter un inhibiteur de la glycolyse.

Le sang peut se conserver à — 10°C pendant au moins trois jours. Voici les résultats en milligrammes pour 100 millilitres de sang fluoré et conservé dans ces conditions.

	PRELEVEMENTS			
Jour	A	B	C	D
1	23	18	12	18
2	25	18	12	16
3	23	15,5	12	18
5		17		18

II. Choix d'une technique

Nous avons essayé la technique au vératrol de Milton [60], puis la technique de microdiffusion de Winnick [29].

La technique colorimétrique de Milton ne nous a pas donné satisfaction. Nous avons constaté deux difficultés. La coloration est très fragile : elle n'est stable que pendant dix minutes et parfois elle ne se développe pas du tout !

Egalement, les résultats donnés par cette méthode sont inférieurs de 20 pour cent aux résultats obtenus par la méthode de microdiffusion. Nous pensons avec Harris que ceci est dû à un défaut lors de l'oxydation de l'acide lactique en acétaldéhyde par l'action de l'acide sulfurique.

Nous avons finalement retenu la technique de microdiffusion de Winnick [29].

Les résultats obtenus sont un peu plus élevés que ceux avec la technique au vératrol de MILTON.

Technique de Winnick (en mg par 100 ml)	Technique de Milton (en mg par 100 ml)
18	16
24	21
45	38
18	15
12	12

Pour étudier sa sensibilité, nous avons ajouté de l'acide lactique officinal à différents échantillons de sang. Un titrage préalable nous avait montré qu'il y avait 40 pour cent d'acide lactique dans le produit officinal à densité = 1,24.

Le tableau ci-après nous indique les résultats obtenus :

Lactacidémie (en mg p. cent)	Quantité d'acide lactique ajouté (en mg)	Résultats en mg p. cent)	Récupération
19	87	95	83 %
18	87	100	95 %
25	100	110	87 %
12	100	91	81 %

Nous avons retenu cette méthode car, bien que chaque dosage dure trois heures et demie, on peut en faire plusieurs à la fois. La manipulation, bien que délicate, est assez réduite.

L'installation matérielle a l'avantage qu'on n'a pas besoin d'appareils de distillation encombrants. Par contre, il y a l'inconvénient d'utiliser l'appareillage de

microdiffusion : cellules de Conway et microburette horizontale. Egalement, l'emploi des réactifs particulièrement altérables (solutions d'iode, d'hyposulfite) exige des vérifications et ajustements fréquents.

Cette technique peut également être appliquée à l'urine et aux tissus. Nous avons réalisé quelques dosages dans des tissus cancéreux. Nous avons utilisé l'extraction décrite par STONE [29]. Après avoir pulvérisé le tissu, on ajoute environ 0,5 gramme dans un récipient taré qui contient 2 millilitres de la solution acide de sulfate de zinc. On mélange puis on pèse de nouveau. Puis on ajoute les mêmes réactifs que pour le sang. On centrifuge et un échantillon du surnageant est dosé.

Après cette étude de la technique employée, nous allons donner les résultats obtenus.

TABLEAU 1.

		LOCALISATION DU CANCER	RÉSULTATS (en mg par 100 ml)
1.	ING.	Lèvre	50
2.	DEL.	Rectum	46
3.	BOR.	Joue	30
4.	SEV.	Lèvre	12
5.	BRU.	Rectum	8
6.	CAS.	Col de l'utérus	14
7.	BAL.	Intestin grêle	38
8.	PAU.	Œsophage	12
9.	GOS.	Adénopathies malignes. Origine inconnue	18
10.	BOU.	Adénopathies malignes. Origine inconnue	41
11.	DEL.	Poumon	21
12.	FAY.	Vessie	41
13.	DUC.	Maladie d'Hodgkin	45
14.	RIB.	Amygdale	23
15.	GAI.	Corps de l'utérus	27

		Localisation du cancer	Résultats (en mg par 100 ml)
16.	Cas.	Sein avec métastases cérébrales....	47
17.	Del.	Vessie	48
18.	Cle.	Myosarcome	36
19.	Cus.	Corps de l'utérus.	45
20.	Sev.	Lèvre	12
21.	Coa.	Poumon	40
22.	Gre.	Col de l'utérus.	39
23.	Ben.	Cerveau	61
24.	Deb.	Base de la langue.	69
25.	Bra.	Base de la langue.	30
26.	Per.	Col de l'utérus.	24
27.	Mey.	Vessie	22
28.	Zaz.	Œsophage	33
29.	Sam.	Cavum	81
30.	Rou.	Plancher de la bouche.	46
31.	Seg.	Cerveau	22
32.	Fid.	Humérus	42
33.	Fou.	Adénopathies malignes médiastinales	96
34.	Tau.	Sein	39
35.	Pal.	Œsophage	60
36.	Lav.	Col de l'utérus.	37
37.	Had.	Col de l'utérus.	30
38.	Gar.	Ovaire	24
39.	Lam.	Plancher de la bouche.	45
40.	Rou.	Col de l'utérus.	21
41.	Dav.	Corps et col de l'utérus.	45
42.	Boz.	Base de la langue.	30
43.	Ant.	Sinus piriforme.	25
44.	Dur.	Œsophage	30
45.	Sam.	Oreille	45
46.	Hig.	Ovaire	24
47.	Mas.	Voile du palais.	25
48.	Bla.	Ovaire	40

III. Résultats

Tous les résultats sont exprimés en milligrammes pour 100 millilitres de sang.

a) *Sujets normaux*

Nous avons pratiqué une quinzaine de dosages chez les sujets qui ne présentaient pas des troubles organiques ou chez des sujets sains. La lactacidémie était toujours inférieure à 20 milligrammes pour 100 millilitres, sauf chez deux sujets qui avaient fait des efforts physiques le matin même du prélèvement. Ces chiffres sont d'accord avec ceux des autres auteurs [4, 29, 40].

Nous avons considéré comme limite supérieure de la normale 20 milligrammes pour 100 millilitres et comme résultats délicats à interpréter 20 à 30 milligrammes.

b) *Sujets porteurs d'une néoplasie*

Les résultats globaux sont donnés dans le tableau 1.

— Sur quarante-huit malades étudiés, nous avons constaté :

Augmentation : trente et un,
c'est-à-dire 64 pour cent ;
Limite : onze, soit 23 pour cent ;
Normal : six, soit 13 pour cent.

Il s'agit en général des malades qui représentent un état assez avancé dans leur maladie.

Nous n'avons pas constaté de relations entre les chiffres obtenus et le tableau clinique. Ainsi, il y a des malades qui présentaient de multiples métastases et avaient des taux relativement peu élevés. Au contraire, chez les malades qui présentaient une localisation unique, certains avaient des taux très élevés.

Chez les malades n° 46, 31 et 27, qui avaient subi une opération un mois avant leur dosage, on constate que leur taux était à la limite supérieure de la normale : 24, 22 et 22 respectivement.

Localisation de la tumeur et lactacidémie.

Nous avons étudié aussi la relation entre la localisation de la tumeur et le taux d'acide lactique dans le sang.

Nous avons divisé les cancers en des groupes par leur parenté clinique.

Nous étudions les cancers des muqueuses de la face, du larynx, du pharynx, de l'œsophage et des ganglions cervicaux dans un premier groupe ; puis des malades qui présentent un cancer intestinal ; puis de la sphère génitale, de la vessie, du sein, du cerveau.

I. Sur seize malades qui présentent un cancer de la face, du cou ou de l'œsophage, on obtient les résultats suivants :
   12 ont des taux élevés,
   2 ont des taux à la limite de la normale,
   2 ont des chiffres normaux.

II. Sur quatre malades porteurs de cancers intestinaux :
   3 ont des taux augmentés,
   1 a un taux normal.

III. Sur treize femmes ayant un cancer de la sphère génitale :
   6 ont un taux élevé,
   4 ont un taux à la limite de la normale,
   3 ont un taux normal.

IV. Sur trois malades atteints d'un cancer de la vessie :
   2 ont un taux élevé,
   1 a un taux à la limite de la normale.

V. Sur deux malades qui présentaient un cancer du sein :
2 ont un taux augmenté.

VI. Sur deux cancers au cerveau :
1 a un taux augmenté,
1 a un taux normal.

VII. On constate également qu'une maladie de Hodgkin, un myosarcome et un ostéosarcome ont une lactacidémie élevée.

Discussion.

Les résultats que nous venons d'envisager sont les mêmes que ceux constatés par d'autres auteurs [22]. En effet, les taux normaux ne constituent que 13 pour cent des cas.

Le fait que les trois malades ayant subi l'ablation de la tumeur aient des taux à la limite supérieure de la normale, ne nous donne pas d'indication sur leur signification car malheureusement nous n'avons pas pratiqué des dosages avant l'intervention chirurgicale.

Nous avons constaté que des malades présentant des métastases multiples n'ont pas des taux très élevés. Ce fait ne nous permet pas de porter une conclusion ferme sur la signification de l'augmentation de l'acide lactique constatée.

Nous pouvons seulement retenir l'impression que l'augmentation de l'acide lactique sanguin est un élément de diagnostic de la maladie cancéreuse, et ceci sans rapport avec sa localisation et son état d'évolution.

c) *Malades ayant subi la cobaltothérapie*

Nous avons suivi trente et un malades qui ont subi un traitement par la bombe de cobalt.

Ces malades présentaient des cancers très évolués. Le diagnostic a été le plus souvent confirmé par l'examen histologique. Leur moyenne d'âge est soixante et un ans.

Nous avons déterminé les taux des enzymes avant, pendant et à la fin du traitement. Les doses administrées varient entre 3 800 r et 10 000 r.

Les résultats globaux sont exposés dans le tableau 2.

Résultats généraux :

Sur trente et un malades.

Augmentation : 12 soit 39 pour cent,
Sans changement : 7 soit 22 pour cent,
Diminution : 12 soit 39 pour cent.

Les dosages pratiqués pendant le traitement nous ont montré des résultats très variables également. Parfois, il y a une augmentation suivie d'une diminution et réciproquement.

Relations avec l'évolution précoce.

Sur les sept malades qui n'ont pas eu de changement :

Dur. n° 1. Œsophage : est décédé un mois après la fin du traitement.

Rou. n° 6. Col utérin : à l'examen clinique la tumeur a presque disparu.

Mey. n° 23. Ovaire : l'état reste stationnaire.

Bla. n° 22. Ovaire : amélioration de l'état général.

Bru. n° 25. Rectum : l'état reste sationnaire.

Gre. n° 27. Col utérin : les lésions ont diminué de taille.

Hig. n° 3. Ovaire : nette amélioration.

Tableau 2.

			Localisation et examen histologique	Doses en r	Acide lactique en mg p. 100 ml Avant	Après	Soit
				—	—	—	—
1.	Dur.	71	*Œsophage :* épithélioma malpighien intermédiaire	3 800	30	32	»
2.	Bor.	82	*Joue :* épithélioma spino-cellulaire à globes cornés	6 000	30	39	+ 30 %
3.	Hig.		*Ovaire*	9 000	24	25	»
4.	Boz.	64	*Base langue :* épithélioma à cellules indifférenciées	9 000	30	55	+ 83 %
5.	Dav.	76	*Corps et col utérus :* épithélioma spino-cellulaire	9 000	45	27	— 40 %
6.	Rou.	48	*Col utérus :* épithélioma baso-cellulaire	4 000	25	24	»
7.	Fid.	69	*Humérus :* sarcome ostéogénique	5 000	42	24	— 42 %
8.	Ben.	59	*Cerveau :* glioblastome	8 100	61	24	— 61 %
9.	Del.	59	*Bronche :* épithélioma malpighien	8 000	21	36	+ 70 %
10.	Pou.	55	*Adénopathies* secondaires à un néo du sein opéré	4 000	96	51	— 45 %
11.	Lav.	52	*Col utérus :* épithélioma baso-cellulaire	4 000	37	30	— 18 %
12.	Cas.	53	*Sein :* épithélioma	1 150	47	33	— 29 %
13.	Sam.	79	*Conduit auditif externe :* cylindrome.	6 500	45	32	— 30 %
14.	Ant.	46	*Sinus piriforme :* épithélioma spino-cellulaire	8 950	25	60	+ 140 %
15.	Seg.	61	*Cerveau :* glioblastome	8 100	22	50	+ 127 %
16.	Mas.	60	*Voile palais :* épithélioma spino-cellulaire	8 250	25	45	+ 80 %
17.	Zeg.	57	*Œsophage :* épithélioma	5 000	33	22	— 33 %
18.	Per.	67	*Col utérus :* épithélioma spino-cellulaire	9 500	24	33	+ 37 %
19.	Deb.	56	*Base langue :* épithélioma malpighien	8 500	69	20	— 71 %
20.	Bou.	72	*Sinus piriforme* et adénopathies	4 500	41	69	+ 64 %
21.	Sam.	56	*Cavum :* épithélioma malpighien		81	30	— 63 %
22.	Bla.	60	*Ovaire*	8 400	24	26	»
23.	Mey.	73	*Vessie :* traitement post-opératoire . .	3 000	22	20	»
24.	Fau.	**87**	*Vessie et prostate*	5 000	41	54	+ 30 %
25.	Bru.	76	*Rectum*	4 600	57	60	»
26.	Bra.	82	*Base langue :* épithélioma spino-cellulaire	6 000	30	83	+ 176 %
27.	Gre.	60	*Col utérus :* épithélioma spino-cellulaire	3 800	39	38	»
28.	Tau.	67	*Sein :* adéno-carcinome	8 000	39	24	— 37 %
29.	Rou.	55	*Plancher bouche :* épithélioma	6 250	46	69	+ 50 %
30.	Bla.		*Ovaire*	4 500	40	60	+ 50 %
31.	Pal.	63	*Œsophage :* épithélioma malpighien . .	5 000	60	30	— 50 %

Douze malades ont eu une augmentation lors du traitement. Leur cas peut être résumé comme suit :

Bor. n° 3. Face interne de la joue : phénomènes locaux en régression, mais il persiste une induration de la joue. Cinq mois après, réapparition de la tumeur.

Ant. n° 14. Sinus piriforme : hémilarynx et adénopathies importantes. Nette régression des lésions.

Mas. n° 16. Voile du palais : les lésions ont diminué.

Per. n° 18. Col utérin avec d'énormes adénopathies : les ganglions ont régressé, mais les lésions cervicales n'ont pas changé.

Bou. n° 20. Sinus piriforme et adénopathies : les ganglions ont diminué de taille.

Bra. n° 29. Plancher de la bouche : les lésions n'avaient pas diminué. Le sujet est décédé trois mois après.

Rou. n° 26. Base de la langue et adénopathies : bon résultat, les ganglions avaient presque disparu ainsi que les lésions buccales. Quatre mois après, nouvelle localisation.

Boz. n° 4. Base de la langue : amélioration nette confirmée par examen quatre mois après la fin du traitement.

Bla. n° 30. Ovaire et ascite : évolution très mauvaise.

Fau. n° 24. Vessie : pas de modification des lésions.

Seg. n° 15. Cerveau : d'abord amélioration très nette puis troubles psychiques importants. Mort deux mois plus tard.

Del. n° 9. Bronche intermédiaire gauche : après une brève amélioration, il est décédé.

Douze malades qui ont présenté une diminution ont eu l'évolution suivante :

Cas. n° 12. Métastases multiples d'un néo du sein : décédé.

Fid. n° 17. Humérus : métastases multiples, décédé.

Deb. n° 19. Base de la langue : adénopathies. Après une brève régression des lésions, il est décédé deux mois plus tard.

Sam. n° 13. Cavum : la lésion n'est plus visible.

Pal. n° 31. Œsophage : les lésions ont régressé à l'examen radiologique. L'alimentation s'est améliorée.

Tau. n° 28. Sein : très nette amélioration.

Fou. n° 10. Adénopathies médiastinales secondaires à un néo du sein opéré : l'état local s'est amélioré, mais le pronostic lointain est sombre.

Lav. n° 11. Col utérin : les nodules ont diminué.

Zeg. n° 17. Œsophage : les lésions s'étaient régularisées, mais le sujet décédait quatre mois plus tard.

Ben. n° 8. Cerveau : traitement très mal supporté, troubles psychiques. Décédé deux mois plus tard.

Dav. n° 5. Col utérin : diminution de l'infiltration des paramètres. Pas de changement des lésions utérines.

Discussion.

Nous avons suivi l'évolution dans une période allant jusqu'à six mois après la fin du traitement. Nous pouvons schématiser les différentes évolutions en trois groupes :

- Evolution défavorable : le malade est décédé ou il a subi une aggravation avec danger vital.

- Evolution stationnaire : le sujet s'améliore peu à peu ou pas du tout. Il n'y a pas de danger vital immédiat, mais un symptôme persiste qui fait réserver l'avenir.
- Evolution favorable : disparition de la tumeur à l'examen clinique.

En se basant sur ce schéma arbitraire, nous constatons que :

— des sept malades n'ayant pas eu de modification de leur lactacidémie :

4 ont eu une évolution favorable,
2 un état stationnaire,
1 une évolution non favorable.

— des douze malades ayant eu une augmentation :

4 ont eu une évolution favorable,
2 n'ont pas eu de changement,
6 ont eu une évolution défavorable.

— des sept malades ayant eu une diminution :

6 ont eu une évolution favorable,
1 n'a pas eu de changement,
5 ont eu une évolution non favorable.

Contrairement à ce que nous pourrions penser, le taux d'acide lactique ne varie pas proportionnellement à l'évolution clinique de la maladie. D'après notre hypothèse de départ, la tumeur diminuant de volume sous l'effet de la cobaltothérapie, devrait entraîner une baisse de la lactacidémie. Mais nos résultats ne nous permettent pas de confirmer cette hypothèse.

IV. Conclusion

Pour doser l'acide lactique sanguin, nous avons finalement retenu la technique de Winnick, telle qu'elle a été publiée par Conway.

C'est une méthode assez délicate, mais qui possède toute la sensibilité et la spécificité souhaitables pour un tel dosage.

L'étude faite sur quarante-huit malades porteurs d'une néoplasie nous a permis de constater que 64 pour cent présentent une hyperlactacidémie et 23 pour cent un taux à la limite supérieure de la normale.

Nous pouvons donc admettre que le dosage de l'acide lactique sanguin n'a pas seulement un intérêt théorique, mais peut servir comme test de probabilité de cancer.

Les variations de la lactacidémie au cours de la cobaltothérapie ne sont pas parallèles à l'évolution du cancer. Un pronostic sur les résultats de cette thérapeutique ne peut pas être déduit des variations de l'acide lactique sanguin.

Un dernier point résulte de nos recherches : l'hyperlactacidémie de la plupart des cancéreux n'est pas due uniquement à l'existence de la tumeur. En effet, la glycolyse causale ne diminue pas toujours avec la régression de la tumeur déclenchée par la cobaltothérapie.

DEUXIÈME PARTIE

Transaminasémie chez les cancéreux et variations sous l'influence de la Cobaltothérapie

PLAN

Introduction.

I. TRAVAUX ANTÉRIEURS.

I. Rappel de biochimie générale.

a) *Définition.*

b) *Mécanisme.*

Transamination non enzymatique.

Transamination enzymatique.

II. Répartition des transaminases.

A. *Transaminases tissulaires.*

Variations de la teneur suivant les tissus.

Importance biologique.

Transamination dans les cellules cancéreuses.

B. *Transaminases sériques.*

Rappel physiologique.

Transaminases sériques en chimie clinique.

a) Etude expérimentale.

b) Variations en pathologie humaine.

c) Variations chez les cancéreux.

III. Mise en évidence des transaminases.

Principe.

Différentes techniques.

IV. Dosages.

Prélèvements.

Mode opératoire.

II. TRAVAUX PERSONNELS.

I. Choix d'une méthode.

II. Résultats personnels.

Sérums normaux.

Sérums des sujets cancéreux.

Sérums des cancéreux soumis à la cobaltothérapie.

III. Conclusion.

INTRODUCTION

Certaines lyses cellulaires (infarctus du myocarde, hépatites toxiques) libèrent dans la circulation générale une quantité importante de transaminases. La destruction cellulaire par l'action de la cobaltothérapie peut-elle provoquer une augmentation semblable qui permettrait de juger de son action et de son efficacité ?

Pour essayer de répondre à cette question, nous avons fait un travail qui comporte trois parties :

- *Rappel biologique de la transamination.*
- *Etude des méthodes de dosage des transaminases sériques.*
- *Résultats personnels.*

I. TRAVAUX ANTÉRIEURS

I. Rappel de biochimie générale

a) *Définition*

La transamination est un phénomène chimique connu depuis longtemps qui consiste dans le transfert d'un groupement aminé d'un acide alpha-aminé à un acide alpha-cétonique.

On peut donc écrire :

$$\begin{array}{l} R-CO-COOH + R'-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}-COOH \\ \qquad\qquad\qquad\quad \downarrow\uparrow \\ R-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}-COOH + R'-CO-COOH \end{array}$$

b) *Mécanisme*

Nous allons examiner la transamination non enzymatique et la transamination enzymatique.

Transamination non enzymatique.

Herbst et Shemin [45] ont réalisé une transamination *in vitro*. Ils ont mis en présence une solution de phénylglycine et une solution d'acide pyruvique. Ils ont constaté qu'il y a formation d'alanine, de benzaldéhyde et dégagement de gaz carbonique. Pour que cette réaction ait lieu, il faut une température de 100°C.

Transamination enzymatique.

Braunstein et Kritzmann [12] ont découvert en 1937 la première réaction de transamination enzymatique. Les enzymes responsables ont été nommés transaminases ou aminophérases.

P. P. Cohen et Cammarata [28] ont constaté que la plupart des acides aminés pouvaient être transaminés ainsi que beaucoup d'acides cétoniques. Nous ne nous attarderons pas sur ces réactions qui sortent du cadre de ce travail.

Actuellement, on a retenu trois réactions fondamentales :

— Acide glutamique + acide oxalo-acétique = acide alpha-cétoglutarique + acide aspartique.
— Acide glutamique + acide pyruvique = acide alpha-cétoglutarique + alanine.
— Acide aspartique + acide pyruvique = acide oxalo-acétique + alanine.

Les enzymes sont appelés glutamate - oxalo-acétate transaminase (TGO) et glutamate - pyruvate transaminase (TGP), et c'est à elles seules que nous bornerons notre étude.

Cohen et Cammarata [28] ont isolé la TGO qui a été purifiée par Jenkins.

Green [48] a isolé la TGP. Les enzymes ne sont pas tellement spécifiques. D'autres acides aminés peuvent remplacer l'alanine et l'acide aspartique, mais à une vitesse bien moindre.

Cette spécificité est liée à la nature de la protéine car toutes les transaminases ont le phosphate de pyridoxal comme coenzyme [55].

Le mécanisme d'action de celui-ci implique la réaction réversible : pyridoxal phosphate ⇄ pyridoxamine phosphaté.

II. Répartition des transaminases

A. *Transaminases tissulaires*

Les transaminases sont universellement présentes dans la biosphère. En effet, on peut les trouver dans le règne animal, dans le règne végétal et dans les bactéries.

Horn et Amelung [47] ont montré que les transaminases font partie du potentiel enzymatique des bactéries.

Copp et Greenberg [30] ont constaté la richesse des graines et tubercules en transaminases.

Variations de la teneur suivant les tissus.

Cohen [27] constate que le taux des transaminases est variable suivant l'organe des animaux. Chez le rat, il a trouvé que dans le cœur il y a plus de ces enzymes que dans les muscles, le cerveau, le foie, le rein, le poumon et la rate.

Wroblewski et La Due [98] ont publié les teneurs enzymatiques suivantes chez l'homme (exprimées en unités Karmen par gramme de tissu frais) :

	TGO	TGP
Cœur	155 000	7 100
Foie	142 000	44 000
Muscles	99 000	4 800
Rein	91 000	19 000
Pancréas	28 300	2 000
Poumon	10 000	700

Importance biologique des transaminases tissulaires.

La transamination est un phénomène chimique très important et général.

En effet, dans le règne végétal se produit l'assimilation de l'azote minéral par des corps organiques. Généralement le passage se réalise par l'intermédiaire de l'ammoniaque. Mais une voie très importante aboutit à la formation de l'acide aspartique. Par transamination peuvent ensuite prendre naissance la plupart des autres acides aminés.

Dans le règne végétal, il faut considérer l'importance des transaminations dans l'anabolisme et dans le catabolisme des acides aminés. Dans la synthèse des acides aminés, l'importance est liée à la présence des acides cétoniques correspondants dans l'organisme. Ainsi l'alanine, l'acide aspartique et l'acide glutamique présentent des réactions de transamination très actives. Quant aux autres acides aminés, ou ils peuvent être transaminés indirectement ou ils sont indispensables. Dans la dégradation des acides aminés, il y a un couplage des réactions de transamination et de désamination. En effet, les acides aminés donnent leur groupement NH_2 à l'acide alpha-céto-glutarique grâce à une réaction de transamination. L'acide glutamique formé subit une désamination oxydative.

Nous avons vu plus haut que Wroblewski et La Due [98] ont montré les différents taux des transminases dans les différents organes de l'homme.

Polonovski [71] souligne que l'activité transaminasique d'un tissu est d'autant plus faible que sa croissance est plus rapide. Ainsi l'activité transaminasique des tissus néoplasiques et des tissus embryonnaires est très faible. Pour Polonovski, l'activité transaminasique est liée à l'activité physiologique propre du tissu et non à l'édification des tissus nouveaux. Ainsi, chez l'embryon, l'activité de la TGO n'apparaît que lors de la différenciation fonctionnelle.

Transamination dans les cellules cancéreuses.

Les cellules cancéreuses ayant une multiplication très rapide, leur transamination semble moins importante que celle des tissus normaux. Néanmoins, des travaux récents ont montré que l'activité transaminasique est variable suivant les tumeurs considérées.

Wilczok [95] a étudié l'activité et la localisation des TGO et TGP dans les cellules cancéreuses et les a comparées à celles des tissus non néoplasiques. Il a constaté que la TGO est présente dans les noyaux, dans les mitochondries, dans les microsomes, dans le cytoplasme de foie normal, de foie néoplasique, de foie en régénération et de foie embryonnaire chez le rat. La TGP est trouvée dans toutes ces localisations, sauf dans les mitochondries de foie tumoral.

Il a comparé l'activité transaminasique dans l'hépatome de Novikoff et dans l'hépatome de Paris. Il a constaté que l'activité de la TGP est la même dans ces deux tumeurs. Par contre, l'activité de la TGO est très différente. Il a également constaté que dans la tumeur de Novikoff, qui peut exister sous la forme des cellules ascitiques et des tumeurs solides, l'activité de la TGO est différente suivant la localisation envisagée.

Rosen [77] a greffé la tumeur de Walker 256 sur des rats albinos Hotzmann. Il a constaté qu'un régime qui contient 75 à 90 pour cent de protéines réduit des trois quarts la croissance de la greffe et triple l'activité transaminasique.

Norvotwory [62] a étudié l'activité transaminasique du tissu hépatique chez des animaux porteurs des différentes tumeurs. Il a constaté une diminution. Celle-ci dépend de la nature, de la forme et de la vitesse de croissance de la tumeur. Il a remarqué que la diminution est plus importante chez la souris que chez le rat.

Asada et Galambos [2] ont mesuré l'activité des

TGO et TGP dans différents épanchements. Ils n'ont pas remarqué de différences notables entre les épanchements néoplasiques et non néoplasiques.

Hoch et Ligetti [46] ont constaté que les pièces opératoires des cancers ont une activité transaminasique supérieure à celle des tissus environnants.

B. *Transaminases sériques*

Wroblewski [99] a démontré, grâce à une étude électrophorétique, que les aminophérases sériques sont identiques aux aminophérases tissulaires.

Nos connaissances sur le métabolisme des transaminases sont assez réduites. Il semble que le foie occupe une place importante. Le phosphate de pyridoxal est fourni par l'alimentation et les apoenzymes seraient synthétisées dans le tissu hépatique. Il semble que l'union a lieu dans le foie. Ensuite, par le sérum, elles iraient dans les cellules des divers tissus où elles sont stockées. Puis, par un phénomène non déterminé, elles passent dans les espaces extracellulaires, elles vont au foie par voie sanguine et finalement elles sont excrétées par la bile [26]. Les transaminases ne traversent pas la barrière rénale.

Les valeurs normales sont remarquablement constantes :

Pour la TGO, entre 5 et 40 unités Karmen.
Pour la TGP, entre 5 et 35 unités Karmen.

Comme dans toute méthode d'analyse enzymatique, les résultats sont exprimés en unités arbitraires, ces unités étant d'autant plus empiriques que le dosage est moins sélectif. Néanmoins, la plupart des auteurs sont d'accord pour employer l'unité Karmen. (Une unité Karmen représente une diminution de densité optique de 0,001 dans les conditions standardisées du dosage.)

1) *Variations physiologiques.*

Les seules variations physiologiques importantes sont en relation avec l'âge. Plusieurs auteurs [63, 64] ont constaté des taux plus élevés chez l'enfant que chez l'adulte.

Dastugue [33] n'a pas constaté de variations significatives chez les femmes en état de gestation, mais il a remarqué que le sang placentaire est très riche en TGO et TGP.

Wroblewski et La Due [98] ont constaté que la digestion n'a pas d'influence sur la transaminasémie.

2) *Variations pathologiques.*

Le dosage des transaminases sériques est un test de lyse cellulaire, les cellules versant leur contenu dans le sang lors de la destruction sous l'influence d'agents très variables.

L'intérêt pratique est dominé par la richesse des différents tissus en transaminases. Nous rappelons brièvement les taux constatés par Wroblewski et La Due dans divers tissus chez l'homme :

— Pour la TGO en ordre décroissant :
cœur, foie, muscles striés, rein, pancréas, poumon.
— Pour la TGP en ordre décroissant :
foie, rein, cœur, muscles striés, pancréas, poumon.

Après avoir étudié l'expérimentation sur l'animal, nous examinerons rapidement les variations des transaminases sériques dans diverses maladies, puis nous étudierons les travaux sur les transaminases chez les cancéreux.

a) Expérimentation chez l'animal.

L'étude expérimentale consiste à provoquer des lésions de nécrose puis à étudier les variations des transaminases sériques.

Wroblewski et La Due [98], puis Robertson [76] et enfin Rudolph [79] ont provoqué des lésions de nécrose dans le myocarde avec des moyens différents : cathétérisme, puis injection de substances en plastique dans les coronaires, injection de papaïne, ligature des coronaires. Ils ont tous constaté une élévation des aminophérases sériques. Cette élévation était liée à la nécrose des tissus car lorsque l'électrocardiogramme montrait seulement des lésions d'ischémie il n'y avait pas d'augmentation.

Molander [61] a intoxiqué des rats avec du tétrachlorure de carbone : il a constaté que l'élévation du taux des transaminases sériques correspond aux lésions tissulaires révélées par l'examen microscopique.

Rudolph et Schaeffer [78] ont provoqué des lésions de nécrose dans le poumon, le rein, la rate et l'intestin des chiens. Ils ont constaté que les lésions d'infarctus provoquaient une hausse des transaminases sériques. L'ischémie de courte durée ne la provoquait pas. Ils font remarquer que les variations dans ces diverses localisations étaient moins importantes que les variations lors des lésions du myocarde ou du foie.

Rudolph [79] a utilisé un lacet placé sur les coronaires qui lui a permis de réaliser une striction incomplète de courte durée. Pourvu que les périodes d'ischémie myocardique ainsi réalisées n'excèdent pas cinq minutes, le taux des transaminases ne varie pas, même si ces ischémies sont répétées plusieurs fois dans la même heure.

L'examen de ces travaux nous montre que les destructions cellulaires provoquent une augmentation de la transaminasémie et que celle-ci est d'autant plus importante que les tissus sont plus riches en transaminases.

b) Variations des transaminases sériques dans d'autres maladies que le cancer.

On sait que les transaminases soulèvent, à l'heure

actuelle, un vif intérêt en pratique cardio-vasculaire et hépatique. Nous allons examiner rapidement ces notions déjà classiques.

L'infarctus du myocarde provoque une augmentation de la TGO sérique, mais pas de variations de la TGP. L'augmentation de la TGO possède une grande valeur dans le diagnostic différentiel car, dans les autres affections cardio-vasculaires, les taux sériques de ces ferments restent normaux [63, 98]. Il n'y a pas de variation également, dans les divers syndromes douloureux thoraciques qui ne s'accompagnent pas de lyse cellulaire.

Dans diverses maladies hépatiques, on constate des variations de la TGP et de la TGO. En effet, dans la lyse des cellules hépatiques qui se produit lors des hépatites toxiques et virales, une élévation considérable des aminophérases sériques : jusqu'à cinq cents fois le taux normal dans les hépatites toxiques [99] et jusqu'à cent fois le taux normal dans les affections virales. Ces élévations étant très précoces, l'intérêt prophylactique et l'intérêt diagnostique sont certains. Divers auteurs [71, 72, 73] ont constaté une augmentation des transaminases sériques au cours des ictères par rétention. Les élévations signalées sont moins élevées que celles constatées dans les hépatites et apparaissent tardivement par un mécanisme qui nous est inconnu.

Des lyses cellulaires d'autres tissus peuvent provoquer une élévation de la transaminasémie : infarctus pulmonaire [26], lésions nécrotiques musculaires produites par des agents divers [92]. Par contre, dans les lésions nécrotiques du système nerveux central, on ne constate pas d'augmentation, quoique le cerveau soit très riche en ces ferments. Pour La Due et Wroblewski [99] il doit exister dans le cerveau une substance capable de cataboliser ces enzymes.

c) Variations des traumatismes sériques chez des sujets porteurs d'une néoplasie.

Les biologistes ont toujours essayé de trouver dans le sang un test de diagnostic du cancer. Un des moyens est l'étude des variations du taux des enzymes sériques. Les cancers provoquent une lyse des cellules au fur et à mesure de leur progression, il serait donc logique que le taux des constituants cellulaires versés dans le sang soit plus élevé que normalement. Il existe un résultat remarquable : le dosage des phosphatases acides qui permet de faire le diagnostic et de suivre l'évolution des cancers de la prostate. Mais il y a aussi des modifications qualitatives : la lactico-déshydrogénase des cancéreux est différente à l'examen électrophorétique de celle des sujets non porteurs d'un cancer.

Nous allons passer en revue les principaux travaux faits sur les transaminases chez les cancéreux ainsi que ceux faits sur les enzymes glycolytiques et oxydatifs.

West et Zimmerman [92] ont étudié les valeurs de la lactico-déshydrogénase sérique (SLD) et de la TGO chez des leucémiques et chez des cancéreux. Sur quatre-vingt-onze leucémiques, il y en a quatre-vingt-quatre qui ont eu une augmentation de la SLD. Sur deux cent six cancéreux, il constate une augmentation chez cent quarante-quatre. Ils ont remarqué que la plupart des malades qui présentaient un taux élevé des ferments ont une métastase hépatique. Pour ces auteurs, l'élévation de la SLD reflète la masse de la tumeur et l'élévation de la TGO la nécrose des tissus envahis par la tumeur ou par les métastases.

Pour Wroblewski [97], l'étude de la lactico-déshydrogénase permet de suivre l'évolution et d'apprécier le traitement chez des malades cancéreux et leucémiques. Le dosage de la SLD dans le liquide céphalo-rachidien permet de se rendre compte de l'existence d'atteinte du système nerveux central.

Bierman et Hill [7] ont trouvé des résultats semblables à ceux de Wroblewski. Ils ont constaté une augmentation des SLD dans 48 pour cent des cas et des TGO dans 42 pour cent des cas.

Schoental [80] a constaté que les métastases hépatiques donnent régulièrement une élévation des TGO. Mais Davis a trouvé que sur vingt-sept malades qui présentent une métastase hépatique, quinze avaient une élévation de la TGO et cinq de TGP.

Wroblewski [97] a constaté que dans quelques cancers primitifs du foie il y a une élévation des TGO et TGP.

Schwartz, West, Walsh et Zimmermann font actuellement à Chicago des travaux sur les variations des transaminases sériques et des enzymes glycolytiques et oxydatifs chez les cancéreux. Ils comparent le taux des enzymes dans diverses localisations chez l'homme.

Pour les transaminases [82], ils constatent que chez cent dix-neuf malades porteurs d'un cancer soit de l'estomac, soit du foie, soit de l'intestin, il y a un augmentation anormale du taux de ces enzymes chez 35 pour cent pour la TGO et chez 19 pour cent pour la TGP. Les chiffres les plus élevés ont été rencontrés chez des malades qui ont présenté une métastase hépatique, les plus bas chez ceux où le cancer n'avait pas eu de métastases ; les taux intermédiaires chez ceux qui avaient des métastases non hépatiques. L'élévation des TGO et TGP était modérée (moins de 300 unités Karmen), sauf chez deux malades qui présentaient 1 300 unités ; mais l'examen microscopique montrait qu'il y avait de larges plages de nécrose. Chez treize malades sans métastases hépatiques, il y avait une augmentation de TGO ; mais ils ont constaté que chez neuf sur treize il y avait une cause non néoplasique qui pouvait expliquer cette augmentation.

Sur quatre-vingt-huit malades qui présentaient un

cancer des muqueuses au niveau de la bouche, du larynx, de l'œsophage ou de la parotide [94], ils constatent que la TGO est augmentée dans 16 pour cent des cas. Chez neuf des quatorze malades qui avaient une augmentation des TGO, ils font remarquer qu'il y avait des causes non primitives pour expliquer cette anomalie. Chez cinq, il y avait une cirrhose et chez les autres quatre une hépatomégalie faisait penser à une métastase hépatique. Paradoxalement, il y avait deux malades qui avaient une métastase hépatique reconnue, mais ils ne présentaient pas d'augmentation des TGO ni des TGP.

Chez trente-deux malades atteints d'un cancer du pancréas, ces auteurs ont constaté que chez tous ceux qui présentaient un ictère, la TGO et la TGP étaient élevées. Chez aucun malade atteint d'un cancer du pancréas sans ictère, il n'y a d'augmentation des transaminases.

Une étude portant sur cent vingt-six malades présentant un cancer du poumon [83] a montré que chez les malades qui n'avaient pas de métastases les TGO et les TGP étaient normales : également chez les sujets qui avaient des métastases non hépatiques (sauf deux qui présentaient des métastases cardiaques). Chez les malades portant des métastases hépatiques, 42 pour cent avaient des TGO et TGP augmentés. L'augmentation était peu élevée, sauf chez un malade qui avait une cirrhose et un autre qui avait une métastase cardiaque.

L'étude faite par ces auteurs sur les enzymes glycolytiques et oxydatifs dans ces diverses localisations ainsi que dans le cerveau a montré que le taux des enzymes de la glycolyse était plus souvent élevé que les enzymes oxydatifs chez les cancéreux. Ils constatent en moyenne les chiffres suivants :

Taux anormalement élevé :

Phospho-hexose - isomérase....	74	pour cent.
Aldolase	70	—
Lactico-déshydrogénase	53	—
Iso-citrico-déshydrogénase	40	—
Malico-déshydrogénase	37	—
Glutathion-réductase	30	—

Brindley et Frances [13] ont essayé de mesurer l'action d'un traitement chimique grâce à la mesure de la lactico-déshydrogénase et de la TGO sériques. Ils ont constaté que chez des malades sans métastases, 100 pour cent des TGO sont normales et 94 pour cent de SLD aussi. Chez des malades avec des métastases multiples : 23 pour cent des TGP sont élevés et 69 pour cent des SLD également. Chez les malades qui ont peu de métastases, il y en a neuf sur vingt-trois qui ont une SLD trop élevée et un sur vingt-deux qui a une TGO anormale. Ils pensent que la SLD mesure la taille de la tumeur et la TGO la destruction cellulaire.

Waisman et Monder [89] ont étudié la TGO dans les globules blancs des leucémiques. Ils ont constaté que la TGO est plus élevée dans les leucocytes des leucémiques que dans ceux des cancéreux ou des sujets normaux.

Hoch et Ligetti [46] ont étudié les taux sériques de la SLD et de la TGO chez des cancéreux soumis soit à un traitement par rayons X. soit à un traitement chirurgical. Ils constatent que les variations des deux enzymes sont parallèles. Chez les malades opérés, il y a une augmentation du taux sérique des enzymes, tandis que chez douze sur vingt-sept des malades soumis aux rayons X il y a une diminution très précoce qui persiste pendant très longtemps. Ils n'ont pas étudié la relation de ces variations avec l'évolution clinique.

III. Mise en évidence des transaminases

Principe général

On emploie une méthode d'enzymologie classique. On met en présence le produit biologique contenant la transaminase et un substrat constitué par une solution tamponnée, et ajustée à pH voulu, de l'acide alpha-aminé et de l'alpha-céto-acide choisis. Après un temps d'action déterminé, on dose soit ce qui reste de l'un des deux acides apportés, soit l'un des deux produits résultant de la réaction.

Pour tester l'activité de la TGO, on peut doser l'acide alpha-cétoglutarique, l'acide oxalo-acétique et l'acide glutamique. Pour la TGP, toutes les techniques dosent l'acide pyruvique. Des techniques chromatographiques, manométriques, spectrophotométriques, colorimétriques et électrophorétiques ont été décrites.

Etude sommaire des techniques

1) *Méthode chromatographique de Karmen* [85].

On dilue le sérum dans un peu de tampon phosphaté à pH 7,6, puis on ajoute le donneur du NH_2 : acide aspartique pour la TGO et alanine pour la TGP. On laisse à 37°C pendant dix minutes. Ensuite on ajoute l'acide alpha-cétoglutarique et on laisse la réaction se produire pendant dix-huit heures à 37°C. On l'arrête par action de l'éthanol et on centrifuge. On réalise une chromatographie ascendante sur le surnageant. On emploie le phénol comme phase mobile, et on isole l'acide glutamique formé. Il est indispensable d'utiliser un témoin d'acide glutamique ainsi qu'un échantillon du sérum du malade. On sèche le chromatogramme et on le révèle par une solution de niphydrine. On dose l'acide glutamique colorimétriquement après élution, en ayant

soin d'enlever l'acide glutamique préformé qui nous est donné par le témoin sérum non traité.

Cette technique, que nous avons employée sur quelques sérums, est très spécifique. Malheureusement, l'élution est très délicate et difficile à réaliser car elle est difficile à codifier. Nous l'avons abandonnée.

2) *Méthodes manométriques.*

Green [48] estime la teneur d'acide alpha-cétoglutarique et Gonnard [42] le taux d'acide glutamique par dosage d'anhydride carbonique dégagé par action d'une décarboxylase spécifique. Ils emploient un appareil de Warburg.

3) *Méthodes spectrophotométriques.*

Ces techniques effectuent la réaction de transamination en présence d'une déshydrogénase dont le coenzyme est le $NADH_2$. Il se produit donc une oxydo-réduction couplée. L'acide cétonique formé est transformé en acide alcool. On peut suivre la cinétique de cette réaction en faisant une photométrie dans l'ultraviolet. En effet, le $NADH_2$ possède un maximum d'absorption à 340 millimicrons que ne possède pas le NAD.

Pour la TGO, on utilise la malico-déshydrogénase dont l'action peut être schématisée :

$$COOH - CO - CH_2 - COOH + NADH_2 \rightleftharpoons COOH - CHOH - CH_2 - COOH + NAD$$

Pour la TGP, on s'adresse à la lactico-déshydrogénase :

$$CH_3 - CO - COOH + NADH_2 \rightleftharpoons CH_3 - CHOH - COOH + NAD$$

L'unité des méthodes spectrophotométriques est l'unité Karmen : baisse de la densité optique de 0,001 par minute, à pH 7,4 et à température de la pièce.

4) *Méthodes colorimétriques.*

On utilise la propriété que possèdent les acides alpha-cétoniques de donner des nitrophénylhydrazones qui, en milieu alcalin, prennent une coloration marron dont l'intensité est proportionnelle à la richesse en acide cétonique.

Les différentes techniques ne varient que dans la façon de ne doser qu'un des métabolites, car tous les acides cétoniques rencontrés dans cette réaction donnent une telle hydrazone.

Unbreit [87] démontra que la combinaison DNPH + acide pyruvique se forme rapidement (cinq minutes environ), alors que les autres acides cétoniques ne réalisent l'union qu'au bout de vingt minutes au moins. Il nota que cette combinaison était presque entièrement extractible par le toluène, alors que les autres ne l'étaient que fort peu. Il dose donc l'acide pyruvique formé. Ceci est réalisé directement dans le cas de la TGP. Pour la TGO, il transforme l'acide oxalo-acétique en acide pyruvique par l'apport de citrate d'aniline qui réalise la décarboxylation nécessaire.

Cabaud, Leeper et Wroblewski [24] ont rendu applicable cette technique au sérum sanguin.

Reitman et Frankel [75] ont abandonné l'extraction sélective par le toluène. Ces auteurs préparent des combinaisons DNPH + acides alpha-cétoniques et ils étudient leurs spectres d'absorption. Ils constatent qu'à 505 millimicrons les densités optiques sont sensiblement dans le rapport suivant :

$$\frac{\text{Pyruvate}}{\text{alpha-céto-glutarate}} = \frac{3}{1} \quad \text{et} \quad \frac{\text{Oxalo-acétate}}{\text{alpha-céto-glutarate}} = \frac{2}{1}$$

Il était donc possible de doser deux de ces acides ensemble. Ainsi l'essai fait avec le couple acide pyruvique + acide alpha-cétoglutarique montre que l'augmentation de la densité optique est une fonction linéaire

de la richesse en acide pyruvique. Ceci n'est vrai que si l'acide alpha-cétoglutarique est à une concentration de 0,002 M, autrement l'acide pyruvique formé serait trop faible par rapport à l'acide alpha-cétoglutarique apporté. Il est à remarquer que le même raisonnement tient pour le couple acide oxalo-acétique + acide alpha-cétoglutarique.

Dans la technique de Reitman et Frankel on utilise une gamme étalon d'acide pyruvique préparée en utilisant des solutions équimoléculaires croissantes en acide pyruvique et proportionnellement décroissantes en acide alpha-cétoglutarique. Ceci constitue un inconvénient car le 0 de la gamme est trop fort (il est donné par la solution 0,002 M d'acide alpha-cétoglutarique), car l'intensité de lumière transmise est environ 55 pour cent de celle de la lumière incidente.

Avec cette technique, on exprime les résultats en unités Frankel.

Bruyet, Meignen-Gauthier et Delaunay [14] ont modifié la technique de Reitman et Frankel. Ils bloquent la réaction enzymatique par le citrate d'aniline qui décarboxyle l'acide oxalacétique formé sous l'action de la TGO. Cette double action du citrate d'aniline permet, d'après ces auteurs, une plus grande précision dans la lecture.

5) *Méthodes électrophorétiques.*

Schwartz [81] dose la TGO avec une méthode très élégante mais délicate. D'abord il fait une migration par électrophorèse sur gel d'amidon. Puis il met en contact avec un substrat d'acide aspartique et d'acide alpha-cétoglutarique. L'oxalacétate formé est coloré avec un sel de diazonium. On obtient deux bandes dont la coloration est proportionnelle à la quantité de TGO présente dans le produit biologique analysé.

IV. Dosages

Nous allons étudier les conditions pour un prélèvement correct, puis le protocole opératoire.

Prélèvements

Il faut prélever de 4 à 5 millilitres de sang sur tube sec ou avec anticoagulant. En effet, nous avons constaté les mêmes résultats dans le sérum et dans le plasma.

On peut pratiquer le prélèvement à n'importe quel moment de la journée. Ni la digestion ni l'activité physique n'ont une influence sur les chiffres constatés.

Les dosages peuvent être faits après quarante-huit heures si le sérum a été conservé à la température du laboratoire et même dix jours après si l'on a conservé le sérum à 4°C. Nous avons généralement pratiqué le dosage le jour même du prélèvement, mais en faisant des contrôles quelques jours après on n'a pas trouvé de variations significatives.

Nous avons constaté que l'hémolyse augmente considérablement les taux. Nous avons rejeté tous les sérums hémolysés.

Technique de dosage.

Nous avons adopté les techniques colorimétriques et plus spécialement la technique de Reitman et Frankel [75]. Cette technique, qui présente toute la spécificité et la sensibilité requises pour les besoins de la chimie clinique, nous a donné toute la satisfaction possible.

Nous allons décrire les réactifs nécessaires, puis le mode opératoire.

— Réactifs.

R I : Solution tampon phosphate 0,1 M : pH 7,4,
phosphate di-sodique anhydre 5,964 g,
phosphate mono-potassique anhydre 1,089 g,
eau distillée 500 millilitres.

R II : Substrat pour la TGO :

Placer dans un petit bécher :
Ac. alpha-cétoglutarique 29,2 mg (2 mM/l).
Ac. aspartique 2,66 g (200 mM/l).
Ajouter environ 20 millilitres de NaOH N jusqu'à dissolution complète.
Ajuster exactement (en se servant d'un pHmètre) à pH 7,4 en se servant de la soude.
Transvaser dans un ballon jauge de 100 millilitres.
Compléter à 100 millilitres avec le tampon phosphate à pH 7,4.

R III : Substrat pour la TGP :

Placer dans un petit bécher :
Ac. alpha-cétoglutarique 29,2 mg (2 mM/l),
Alanine 1,78 g (200 mM/l).
Dissoudre par environ 5 à 6 ml de NaOH N.
Ajuster exactement à pH 7,4.
Transvaser dans un ballon jauge de 100 millilitres.
Compléter à 100 millilitres avec la solution tampon à pH 7,4.

R IV : Solution de pyruvate de sodium à 2 mM/litre.

Pyruvate de sodium.....	22 mg
Tampon phosphate	100 ml

R V : Solution de 2-4-dinitrophénylhydrazine à 1 mM par litre.

On dissout 19,8 milligrammes de 2-4-dinitrophénylhydrazine dans 100 millilitres d'acide chlorhydrique N. Il est parfois difficile à dissoudre avec HCl N. Il vaut

mieux dissoudre avec l'acide chlorhydrique 10 N, puis on ajoute l'eau.

Les réactifs R II, R III et R IV sont très sensibles à la contamination microbienne. Ils doivent être préparés avec une verrerie stérile. Ils doivent être conservés à la glacière. Au moindre signe d'une contamination microbienne, ils doivent être rejetés.

Le réactif V doit être conservé à l'abri de la lumière.

Mode opératoire

1) Dans un tube à essai on met :

1 millilitre du substrat pour TGO (R II).

Le porter au bain-marie à 37°C pendant cinq minutes,

Ajouter 0,2 millilitre de sérum. Mélanger.

Le laisser au bain-marie pendant une heure exactement.

2) Vingt minutes après, on introduit 1 millilitre du substrat pour la TGP dans un autre tube à essai. On le met au bain-marie pendant dix minutes, puis on ajoute 0,2 millilitre de sérum.

3) Après une heure pour le tube de la TGO et une demi-heure pour le tube de la TGP, on sort les tubes. On ajoute 1 millilitre de la solution 2-4-dinitrophénylhydrazine. On laisse vingt minutes à la température du laboratoire.

4) On ajoute 10 millilitres de soude 0,4 N dans le tube.

5) Lire à 505 millimicrons. La coloration reste stable pendant au moins une heure.

6) Préparation de la gamme. A faire lors de tous les dosages.

Tubes	*Eau distillée*	*Substrat TGO*	*Sol. pyruvate de sodium*	*U. TGO/ml*	*U. TGP/ml*
—	—	—	—	—	—
1	0,2 ml	1,0 ml	0,0 ml	0	0
2	0,2 ml	0,9 ml	0,1 ml	22	25
3	0,2 ml	0,8 ml	0,2 ml	55	50
4	0,2 ml	0,7 ml	0,3 ml	95	83
5	0,2 ml	0,6 ml	0,4 ml	150	126
6	0,2 ml	0,5 ml	0,5 ml	215	»

Puis on continue de façon identique aux essais.

On fait un blanc des réactifs en remplaçant le sérum par l'eau distillée.

Remarques.

Il est indispensable d'observer très minutieusement le temps et la température de la réaction enzymatique. D'autre part, nous avons observé que l'acide alpha-cétoglutarique ne donne pas de combinaisons identiques si l'apport de DNPH est fait immédiatement après la phase enzymatique ou après des temps de latence variables.

Pour des valeurs supérieures à 165 unités pour la TGO et 120 pour la TGP il est nécessaire de faire des dilutions. En effet, le rapport des réactifs avec cette technique n'est valable que jusqu'à ces chiffres. Lorsqu'il y a présomption de résultat anormal, il est préférable de mener deux déterminations de front, l'une avec le sérum pur, l'autre avec le sérum dilué au cinquième.

Unités de mesure.

Comme dans tous les dosages enzymatiques, il est très difficile de fixer scientifiquement le mode d'expression des résultats. Les dosages sont exprimés en « unités », mais celles-ci ne représentent rien au sens physique du mot.

La plupart des auteurs sont d'accord pour employer l'unité Karmen. Celle-ci équivaut à une baisse de la

densité optique de 0,001 par minute, à pH 7,4 et à la température de la pièce. En 1955, on a défini une unité internationale. Elle est l'équivalent d'une oxydation d'un micromole de NADH par minute et vaut 6 000 unités Karmen. L'unité internationale n'est pas encore entrée dans la pratique courante.

Nous avons exprimé nos résultats en unités Frankel. Cet auteur a établi les relations existant entre la densité optique et la teneur en dinitrophénylhydrazones de l'acide pyruvique et de l'acide oxalacétique. D'autre part, il a montré les relations entre la densité optique des dinitrophénylhydrazones et l'activité enzymatique déterminée par la méthode spectrophotométrique. Dans les conditions de l'expérience, une unité Frankel équivaut à une unité Karmen.

II. TRAVAUX PERSONNELS

Cette seconde partie est l'exposé de notre contribution personnelle à l'étude des transaminases sériques chez les sujets porteurs d'une néoplasie et l'influence de la cobaltothérapie

Nous avons déjà exposé la technique que nous avons choisie et nous indiquerons ici les raisons de ce choix puis les résultats obtenus

1. Choix d'une technique

Nous avons fait précédemment une description sommaire des techniques décrites par différents auteurs. Une partie importante de notre contribution personnelle a été l'expérimentation de quelques-unes de ces techniques.

La technique par chromatographie de Karmen, que nous avons essayée au début de nos expériences, ne nous a pas paru convenable pour les dosages en série. En effet, la manipulation est très longue. En outre, l'élution est très difficile à codifier ainsi que le dosage colorimétrique sur l'éluat. Néanmoins, il faut souligner sa grande spécificité.

La technique enzymatique, qui est la plus sensible, présente l'inconvénient que les réactifs sont difficiles

à trouver en France. Nous n'avons pas pu l'essayer pour cette raison.

Les techniques manométriques ont besoin d'une trop grande quantité d'enzymes pour être employées en chimie clinique.

Finalement nous avons retenu une méthode colorimétrique : la technique de REITMAN et FRANKEL [75], telle qu'elle a été publiée par PAGET [69]

Cette technique présente l'avantage qu'elle est très simple et que sa sensibilité et sa spécificité sont suffisantes pour les besoins de la chimie clinique. Il faut remarquer que si on emploie le protocole opératoire exposé dans la première partie, il est nécessaire de faire des dilutions pour des valeurs dépassant 150 unités. Ainsi nous avons obtenu les chiffres suivants :

Cas	*Sérum non dilué*		*Sérum dilué au dixième*	
	TGO	TGP	TGO	TGP
A.	227	241	1 220	1 030
B.	227	233	1 130	730
C.	219	148	320	160
D.	180	240	1 445	2 700

En outre, nous avons remarqué qu'il est absolument nécessaire que l'apport de DNPH se fasse immédiatement après la période d'incubation. En effet, l'acide alpha-cétoglutarique est très instable en solution.

2. Résultats

Nous avons exprimé nos résultats en unités Frankel.

a) *Sérums normaux*

Nous avons pratiqué une vingtaine de dosages chez des sujets en bonne santé ou ne présentant pas de troubles organiques.

L'ensemble de nos résultats peut être schématisé ainsi :

Nombre de cas	TGO		TGP	
	moyenne	*extrêmes*	*moyenne*	*extrêmes*
19	15,2	8 - 32	9,8	4 - 25

Néanmoins, nous avons considéré comme résultats normaux les résultats allant jusqu'à 40 unités et comme valeurs d'interprétation délicate celles qui sont comprises entre 40 et 50 unités. Ces chiffres sont admis par la plupart des auteurs [86, 87, 88].

Tableau 3.

N°		Localisation du cancer	TGO	TGP
1.	Laf.	Sein avec métastases osseuses	22	14
2.	Est.	Verge	18	8
3.	Mar.	Poumon droit	11	8
4.	Bon.	Kahler	18	1
5.	Val.	Thyroïde	37	15
6.	Baq.	Thyroïde	68	37
7.	Pen.	Intestin grêle	10	1
8.	Boy.	Oreille	47	25
9.	But.	Œsophage	47	65
10.	Jav.	Sinus piriforme	68	25
11.	Ars.	Leucose myéloïde chronique	18	26
12.	Acl.	Œsophage	15	25
13.	Mar.	Œsophage	12	30
14.	Sch.	Vessie	16	34
15.	Cam.	Acromégalie	20	34
16.	Laf.	Col de l'utérus	10	24

N°		LOCALISATION DU CANCER	TGO	TGP
17.	COA.	Poumon	19	9
18.	MAT.	Epiglotte	24	14
19.	ING.	Lèvre	18	34
20.	BOR.	Joue	38	»
21.	DUC.	Maladie d'Hodgkin	24	11
22.	DEL.	Poumon	15	8
23.	FAY.	Vessie	25	12
24.	BOU.	Adénopathies carotidiennes d'origine inconnue	14	10
25.	RIB.	Amygdale	56	18
26.	GAI.	Corps de l'utérus	32	10
27.	CAS.	Sein avec métastases cérébrales	200	40
28.	DEB.	Base de la langue	21	10
29.	BRU.	Rectum	16	12
30.	BEN.	Cerveau	17	19
31.	GRE.	Col de l'utérus	7	10
32.	PER.	Col de l'utérus	30	18
33.	SAM.	Cavum	20	15
34.	ROU.	Plancher de la bouche	45	17
35.	SEG.	Cerveau	40	48
36.	FID.	Humérus	153	61
37.	FOU.	Adénopathies médiastinales d'origine inconnue	40	42
38.	TAU.	Sein	50	11
39.	PAL.	Œsophage	30	25
40.	LAV.	Col de l'utérus	25	45
41.	HAO.	Col de l'utérus	10	10
42.	BLA.	Ovaire	20	70
43.	LAM.	Plancher de la bouche	10	12
44.	ROU.	Col de l'utérus	18	16
45.	DAV.	Corps et col de l'utérus	57	10
46.	BOZ.	Base de la langue	92	10
47.	MAS.	Voile du palais	40	46
48.	HIG.	Ovaire	10	10
49.	ANT.	Sinus piriforme et hémilarynx	45	10
50.	BAC.	Col de l'utérus	57	15
51.	SAM.	Oreille	16	12
52.	DUR.	Œsophage	20	12
53.	GAR.	Ovaire	92	35
54.	DOU.	Tête du pancréas	700	450

b) *Sérums des sujets porteurs d'une néoplasie*
(V. tableau 3)

1) TGO.

Sur cinquante-quatre malades, on a constaté :

Augmentation :	11	soit 18 %
Limite supérieure de la normale :	7	soit 13 %
Normal :	36	soit 69 %

L'étude systématique des TGO chez des sujets porteurs d'une néoplasie nous montre donc qu'il n'y a pas constamment une élévation.

Nous n'avons pas constaté de variations suivant la localisation de la tumeur. Les onze malades qui ont présenté une augmentation avaient les localisations suivantes : col de l'utérus, corps et col de l'utérus, sein avec des métastases multiples, sarcome de l'humérus, sein, base de la langue, ovaire et tête du pancréas. Les taux n'étaient pas très élevés, sauf pour le n° 36 et le n° 27 qui sont décédés peu de temps après. Le n° 54 présentait une rétention biliaire qui expliquait aisément l'augmentation constatée.

Les sept malades présentant des taux à la limite supérieure de la normale avaient les localisations suivantes : oreille, œsophage, plancher de la bouche, cerveau, adénopathies médiastinales d'origine inconnue, voile du palais et sinus piriforme.

2) TGP.

Sur cinquante-trois malades :

Augmentation :	4	soit 6 %
Limite supérieure de la normale :	5	soit 11 %
Normal :	46	soit 83 %

Les quatre malades qui avaient la TGP augmentée présentaient les localisations suivantes : œsophage, sarcome de l'humérus, ovaire et tête du pancréas avec rétention biliaire

Discussion.

Nous avons examiné dans la première partie les travaux de Wu [100] et de Bodanski [8] sur le mécanisme de passage des enzymes tissulaires dans le sang. Nous avons vu que la question n'était pas encore réglée. Wu pense que les cellules cancéreuses libèrent les enzymes, tandis que Bodanski estime que les cellules des tissus sains détruites par la tumeur sont les responsables. L'examen de nos résultats ne nous permet pas de vérifier l'une ou l'autre des deux théories présentes. En effet, pour une même localisation, nous avons obtenu des résultats très variables. En outre, nous avons constaté l'augmentation dans des localisations très différentes et sans rapport avec l'étendue de la tumeur appréciée à l'examen clinique.

Nos résultats sont identiques à ceux obtenus par Schwartz pour la TGO. Nous avons constaté une moindre augmentation en ce qui concerne la TGP.

West et Zimmerman, ainsi que Bierman et Hill, ont constaté une augmentation de la TGO chez 42 pour cent des cancéreux, mais la plupart parmi eux avaient des métastases hépatiques ou myocardiaques. La comparaison de nos résultats avec ceux de autres auteurs, ainsi que l'étude des travaux faits sur les transaminases tissulaires, nous font penser que la transaminasémie des cancéreux n'est pas liée à la production directe par la tumeur. Néanmoins, l'élévation plus fréquente lors des métastases hépatiques et cardiaques semble indiquer que la transaminasémie est produite par la nécrose tissulaire. Une étude systématique et complète des aminophorases dans tous les tissus devrait fixer les limites de cette exploration.

c) *Malades ayant subi la cobaltothérapie*

Nous avons étudié les cancéreux soumis à un traitement par la bombe au cobalt. Nous avons pensé que lors de la destruction des cellules il y aurait une augmentation du taux des transaminases sériques. On aurait pu ainsi suivre l'effet des radiations.

Nous avons suivi trente-quatre malades qui présentaient des cancers dans des différentes localisations.

L'état clinique de ces malades montrait des processus très évolués.

Tous les diagnostics ont été confirmés par l'étude histologique, sauf dans quelques-uns où il n'a pas été possible, mais le tableau clinique était assez évocateur.

Nous avons réalisé des dosages au début et à la fin du traitement. Chez la plupart, nous avons pratiqué des dosages pendant le traitement.

Les chiffres obtenus au début et à la fin du traitement sont donnés dans le tableau 4.

1) *Transaminase glutamo-oxalo-acétique.*

Sur trente-quatre malades :

Augmentation	4 soit 11	pour cent.
Sans changement	19 soit 56	—
Diminution	11 soit 33	—

Quatre malades ont présenté une augmentation de leur taux, leurs cas peuvent être résumés comme suit :

Mat. n° 3. Epiglotte, il ya eu une augmentation remarquable de 700 pour cent. Le tableau clinique montre une amélioration considérable. La tumeur et l'adénopathie ont presque disparu. Six mois après, réapparition d'adénopathies.

Fid. n° 7. Ostéosarcome ; est décédé peu de temps après.

Acl. n° 25. Œsophage, très nette amélioration radiologique, sans changement clinique. Décédé cinq mois après.

Cas. n° 12. Sein, avec des métastases multiples. Est décédé peu de temps après.

Les onze malades qui ont présenté une diminution ont eu une évolution clinique comme suit :

Bor. n° 2. Face interne de la joue, les phénomènes locaux sont en régression. A l'examen clinique, cinq mois après, réapparition de la tumeur.

Boz. n° 4. Base de la langue, amélioration nette des lésions locales.

Dav. n° 5. Corps et col de l'utérus : diminution de l'infiltration des paramètres.

Mas. n° 13. Voile du palais, phénomènes locaux en régression.

Ant. n° 15. Sinus piriforme et adénopathies importantes : les ganglions ont fondu.

Seg. n° 16. Cerveau, amélioration puis graves désordres psychiques. Décédé deux mois après.

Per. n° 18. Col de l'utérus, pas de changement clinique, mais les ganglions ont diminué de taille.

Bla. n° 22. Ovaire, l'état est très grave.

Tau. n° 29. Sein, évolution favorable survenant rapidement après la cobaltothérapie.

Gar. n° 31. Ovaire, l'état est très grave. Décédé un mois plus tard.

Pal. n° 34. Œsophage, il y a eu une amélioration radiologique, mais il y a encore une gêne pour l'alimentation.

Parmi les dix-neuf malades qui n'ont pas eu de changement lors du traitement, nous avons constaté différentes évolutions. Ainsi Dur., n° 33, qui avait des variations minimes de la TGO : 20 avant le traitement et 26 après, est décédé quinze jours après.

Coa. n° 1. Poumon : bonne évolution précoce.

Rou. n° 6. Col de l'utérus : la tumeur a presque disparu.

Ben. n° 8. Cerveau : a subi un traitement post-opératoire ; amélioration puis troubles psychiques. Décédé quatre mois après.

Del. n° 9. Bronche intermédiaire gauche : les lésions se sont régularisées. Il a été opéré depuis.

Fou. n° 10. Adénopathies médiastinales secondaires à un cancer du sein opéré : l'état local est meilleur, mais le pronostic lointain est réservé.

Lav. n° 11. Col utérin : les nodules ont régressé.

Sam. n° 14. Cavum : la tumeur ainsi que les adénopathies ont pratiquement disparu.

Sam. n° 14. Conduit auditif externe : les lésions locales se sont améliorées considérablement.

Zeg. n° 17. Œsophage : les lésions étaient dans un meilleur état à l'examen radiologique, mais il n'y avait pas de changement clinique. Décédé trois mois après.

Deb. n° 19. Base de la langue : les bourgeons néoplasiques avaient pratiquement disparu, il ne restait qu'un cratère. Les adénopathies avaient fondu également. Mais trois mois après il décédait.

Bou. n° 20. Sinus piriforme et importantes adénopathies : les ganglions ont disparu.

Sam. n° 21. Cavum : la tumeur a presque disparu.

Fau. n° 23. Vessie et prostate : l'état est resté stationnaire.

Bru. n° 24. Rectum : pas de changement à l'examen clinique.

Bra. n° 27. Base de la langue : pas de changement. Les lésions sont très avancées.

Gre. n° 28. Col de l'utérus : pronostic réservé, mais les lésions ont diminué.

Rou. n° 30. Plancher de la bouche : bon résultat immédiat. Les ganglions ont disparu. Quatre mois après, nouvelles localisations.

Hic. n° 32. Ovaire : subit un traitement post-opératoire. Les lésions semblent avoir complètement disparu.

Dur. n° 33. Œsophage : décédé peu de temps après.

En résumé :

Sur quatre malades qui ont eu une augmentation, on constate qu'il y en a trois qui ont eu une évolution favorable et un qui a eu une évolution stationnaire.

Sur onze malades qui ont eu une diminution, on constate qu'il y a en a cinq qui ont eu une évolution favorable, deux une évolution stationnaire et quatre qui ont eu une évolution défavorable.

Sur dix-neuf malades qui n'ont pas eu des variations de leur TGO, il y en a neuf avec une évolution favorable, quatre sans changement et six ont eu une évolution défavorable.

Tableau 4.

			Doses	TGO			TGP		
			—	*Av.*	*Ap.*	*Soit*	*Av.*	*Ap.*	*Soit*
Coa.	58	*Poumon :* épithélioma.....	9 500	19	13	»	9	7	»
Bor.	82	*Joue :* épithélioma spino-cellulaire	6 000	38	13	— 65 %	6	9	»
Mat.	64	*Epiglotte :* épithélioma spino-cellulaire	10 000	24	200	+ 700 %	14	150	+ 900 %
Boz.	64	*Base de la langue :* épithélioma	9 000	92	8	— 91 %	10	6	»
Dav.	76	*Corps utérus :* épithélioma spino-cellulaire	9 000	57	9	— 84 %	10	10	»
Rou.	48	*Col utérin*	4 000	18	22	»	16	20	»
Fid.	69	*Humérus :* sarcome ostéogénique	5 000	153	200	+ 30 %	61	75	+ 23 %
Ben.	59	*Cerveau :* Glioblastome.....	8 100	17	22	»	19	30	+ 57 %
Del.	59	*Bronches :* épithélioma malpighien	8 000	15	13	»	8	7	»
Fou.	55	*Adénopathies* médiastinales secondaires à un néo de sein opéré	4 000	40	38	»	42	22	— 50 %
Lav.	52	*Col de l'utérus :* épithélioma baso-cellulaire	4 000	25	25	»	45	60	+ 34 %
Cas.	53	*Sein :* multiples métastases, épithélioma	1 150	160	215	+ 35 %	40	126	+ 215 %
Mas.	60	*Voile du palais :* épithélioma spino-cellulaire	8 250	40	13	— 67 %	46	8	— 82 %
Sam.	79	*Conduit auditif externe :* cylindrome	6 500	16	6	»	12	8	»
Ant.	46	*Sinus piriforme :* épithélioma spino-cellulaire	8 950	45	9	— 80 %	10	13	»
Seg.	61	*Cerveau :* glioblastome.....	8 100	40	7	— 82 %	48	41	»
Zeg.	57	*Œsophage :* épithélioma.....	5 000	13	24	»	13	20	»
Per.	67	*Col de l'utérus*.....	9 500	30	12	— 60 %	18	16	»
Deb.	56	*Base langue :* épithélioma spino-cellulaire	8 500	21	25	»	12	15	»
Bou.	72	*Sinus piriforme*	4 500	14	17	»	10	12	»
Sam.	57	*Cavum :* épithélioma malpighien	6 000	20	25	»	15	10	»
Bla.	60	*Ovaire :* liq. ascite montre des cellules carcinomateuses...	8 400	20	5	— 75 %	70	10	— 85 %

				Doses	TGO			TGP		
					Av.	Ap.	Soit	Av.	Ap.	Soit
23.	FAU.	87	*Vessie et prostate :* nombreuses cellules carcinomateuses	5 000	25	19	»	12	10	»
24.	BRU.	76	*Rectum*	4 600	18	19	»	14	15	»
25.	ACL.	65	*Œsophage*	5 000	15	38	+ 153 %	20	15	»
26.	MEY.	73	*Vessie :* traitement post-opératoire	3 000	13	30	+ 130 %	19	22	»
27.	BRA.	82	*Base de la langue :* épithélioma spino-cellulaire	5 050	29	19	»	11	6	»
28.	GRE.	60	*Col de l'utérus :* épithélioma	10 800	7	15	»	10	22	+ 120
29.	TAU.	67	*Sein :* adénocarcinome	8 000	50	19	— 62 %	11	12	»
30.	ROU.	55	*Plancher bouche :* épithélioma spino-cellulaire	6 250	45	45	»	17	12	»
31.	GAR.	60	*Ovaire :* liq. d'ascite, métastases d'un adénocarcinome . .	4 500	92	13	— 87 %	35	26	»
32.	HIG.	58	*Ovaire*	9 000	10	9	»	10	6	»
33.	DUR.	71	*Œsophage :* épithélioma malpighien	3 800	20	26	»	12	13	»
34.	PAL.	63	*Œsophage :* épithélioma malpighien	5 000	30	12	— 60 %	20	15	»

2) *Transaminase glutamo-pyruvique*

Sur trente-quatre malades, il y a eu les variations suivantes :

Augmentation	6 soit 17	pour cent.
Pas de changement	25 soit 74	—
Diminution	3 soit 9	—

Les six malades qui ont présenté une augmentation ont eu l'évolution suivante :

MAT. n° 3. Epiglotte : à la fin du traitement la tumeur et les adénopathies ont disparu Six mois après, elles sont réapparues.

FID. n° 7. Humérus. Est décédé peu de temps après.

BEN. n° 8. Cerveau. Est décédé quatre mois après.

Lav. n° 11. Col de l'utérus : les nodules ont régressé.

Cas. n° 12. Sein. Est décédée.

Gre. n° 28. Col de l'utérus : lésions ont diminué, mais le pronostic est réservé étant donné l'étendue de la néoformation.

Les vingt-cinq malades ne présentant pas de variations ont eu l'évolution suivante :

Coa. n° 1. Poumon : amélioration nette de l'état général.

Bor. n° 2. Joue la tumeur avait diminué, mais réapparition cinq mois plus tard.

Boz. n° 4. Base de la langue : amélioration nette de l'aspect des lésions.

Dav. n° 5. Corps et col de l'utérus : diminution appréciable de l'infiltration des paramètres. Pas de changement quatre mois après.

Rou. n° 6. Col de l'utérus : la tumeur a disparu.

Del. n° 9. Bronches : les lésions se sont régularisées. Le sujet a été opéré depuis.

Sam. n° 14. Cavum : les lésions ont diminué de volume.

Ant. n° 15. Sinus piriforme et adénopathies importantes : les ganglions ont diminué considérablement de taille.

Seg. n° 16. Cerveau : décédé deux mois plus tard.

Zeg. n° 17. Œsophage. Décédé.

Per. n° 18. Col utérin : avec adénopathies importantes : les ganglions ont fondu.

Deb. n° 19. Base de la langue. Décédé.

Bou. n° 20. Sinus piriforme avec adénopathies importantes : les ganglions ont presque disparu.

Sam n° 21. Cavum : la néoplasie a disparu.

Fau. n° 23. Vessie et prostate : les lésions n'ont pas changé d'aspect.

Bru. n° 24. Rectum : pas de changement à l'examen clinique.

Acl. n° 25. Œsophage. Décédé depuis.

Pey. n° 26. Vessie : traitement post-opératoire.

Bra. n° 27. Base de la langue : pas de changement ; les lésions sont très avancées.

Tau. n° 29. Sein : très bonne évolution précoce.

Rou. n° 30. Plancher de la bouche : la tumeur et les adénopathies avaient diminué de taille ; depuis elles sont réapparues.

Gar. n° 31. Ovaire : l'état clinique est très alarmant à la fin du traitement.

Hig. n° 32. Ovaire : les lésions ont disparu.

Dur. n° 33. Œsophage. Est décédé.

Pal. n° 34. Œsophage : amélioration radiologique.

Les trois malades qui ont présenté une diminution sont :

Fou. n° 10. Adénopathies secondaires à un néo du sein opéré ; les ganglions ont fondu.

Mas. n° 13. Voile du palais : les lésions ont diminué considérablement de taille.

Bla. n° 22. Ascite avec des cellules carcinomateuses : l'état est très grave.

En résumé :

Sur six malades ayant eu une TGP augmentée au cours de la cobaltothérapie, nous constatons que cinq d'entre eux ont une évolution défavorable. Le sixième n'a pas eu de changement à l'examen clinique.

Des vingt-cinq malades qui n'ont pas eu de changement de leur TGP, on constate que douze ont eu une évolution favorable, cinq sans changement et huit ont subi une aggravation.

Sur les trois sujets qui ont eu une diminution, il y en a deux avec une évolution favorable et un avec une évolution non favorable.

Discussion

Nous nous servons du même critère que celui que nous avons employé dans l'étude des variations de la lactacidémie sous l'effet de la cobaltothérapie, pour montrer les relations entre les variations de la TGO et de la TGP et l'évolution des malades soumis à ce traitement. Ce critère, que nous reconnaissons arbitraire (mais, dans cette maladie à surprises qu'est le cancer, qu'est-ce qui ne l'est pas ?), peut se résumer ainsi :

— Evolution favorable : la tumeur a disparu ;

— Evolution stationnaire : la tumeur a diminué, il n'y a pas de danger vital, mais il persiste un signe qui fait réserver le pronostic ;

— Evolution défavorable : le malade est décédé ou il a subi une aggravation avec danger vital immédiat.

3. Conclusion

Les taux de la transaminasémie glutamo-oxalacétique n'ont pas, au cours de la cobaltothérapie, des variations

parallèles à l'évolution clinique. Diminution ou stabilité de cet enzyme se voient dans les cas favorables comme dans les cas défavorables. Cependant nous notons, sur un nombre malheureusement restreint, que l'augmentation de la transaminémie n'a jamais coïncidé avec une évolution défavorable. Mais nous ne pouvons pas voir une relation bien valable entre la transaminasémie glutamo-oxalacétique et le cancer. Ces résultats sont légèrement différents de ceux constatés par HOCH et LIGETI [46] qui ont suivi des cancéreux soumis à un traitement par les rayons X. Ces auteurs avaient constaté une diminution de la TGO chez douze des dix-sept malades suivis.

Les résultats que nous avons envisagés pour la TGP ne nous permettent pas de porter une conclusion ferme sur la signification de ses variations au cours de la cobaltothérapie. Sans doute l'augmentation de cette transaminase est quasi constante lors des échecs de ce traitement. De même la diminution pourrait correspondre à une amélioration clinique. C'est ce que nous avons observé pour deux malades sur trois. Lorsque la TGP reste inchangée, nous voyons qu'il y a à peu près autant de résultats favorables que des résultats défavorables. Nous pouvons donc seulement retenir l'impression que l'élévation de la transaminasémie glutamo-pyruvique est un signe défavorable et sa diminution un élément de pronostic plutôt favorable, sans que nous puissions encore affirmer la constance de cette relation.

VU :
Le Président de la thèse,
VALDIGUIÉ.

VU : *Le Doyen.*
LAZORTHES

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 16 juin 1964.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
LOYEN.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALGIRE G. H., CHALKLEY H. W. — Vascular reactions of normal and malignant tissus in vivo. — *Journ. Nat. Cancer Inst.*, 1945, 6, 73.
2. ASADA, GALAMBOS. — Valeur de la teneur de TGO et TGP dans les épanchements malins. — *Index Chem. Anal.*, 1962, 3, 221.
3. BARBAN S., SCHULZE H. E. — Metabolism of tissue culture cells. — *Journ. Biol. Chem.*, 1956, 222, 665.
4. BARKER, SUMMERSON. — Determination of lactic acid by a colorimetric test. — *Journ. Biol. Chem.*, 1938, 126, 413.
5. BECK S. — A kinetic analysis of the glycolytic rate and certain glycolytic enzymes in normal and leukemic leukocytes. *Journ. Biol. Chem.*, 1955, 216, 333.
6. BENOIT G. — Contribution à l'étude des transaminases sériques. — Thèse de Médecine, Toulouse, 1960.
7. BIERMAN H., HILL B. — Correlation of SLD with the clinical states of patients with cancer, lymphomas and the leukemia. — *Cancer Research*, 1957, 18, 660.
8. BODANSKI, ROSE. — Serum enzymes in disease. — *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 1954.
9. BOKELMANN J. — Glycolytic rate in pregnancy. — *Journ. Biol. Chem.*, 1927, 5, 134.
10. BOURDON R., LECLERC M., BINET C. — Mesure de l'activité de la transaminase glutamique oxalo-acétique dans le sérum. *Ann. Biol. Clin.*, 1958, 16, 555.
11. BOXER G., SHONK C. E. — Low levels of soluble DPN linked and alpha-cetophosphate deshydrogenase in tumors. — *Cancer Research*, 1960, 20, 85.
12. BRAUNSTEIN A. E., KRITZMANN M. G. — Über den Ab und Auflau von Aminosauren durch Unaminierung. — *Enzymologia*, 1957, 2, 129.

13. BRINDLEY C., FRANCES L. P. — SLD and SGOT correlations with measurements of tumor masses during therapy. — *Cancer Research,* 1963, 23, 1.

14. BRUYET P., DELAUNAY A. — A propos du dosage des transaminases sériques. — *Ann. Biol. Clin.,* 1958, 16, 661.

15. BUGNARD L., TUBIANA M. — Action biochimique des radiations ionisantes, *in* « Chimie pathologique », POLONOVSK. Masson, Paris, 1952.

16. BUSCH H. — Introduction to the chemistry of the cancer cell. Academic Press, New York, 1963.

17. BUSCH H. — Studies on the metabolism of acetate-1-C_{14} in tissues of tumor bearing rats. — *Cancer Research,* 1953, 13, 789.

18. — Studies on the metabolism of pyruvate-2-C_{14} in tumor bearing rats. — *Cancer Research,* 1955, 15, 365.

19. — Citrate accumulation in slices of transpantable tumors of the rat. — *Cancer Research,* 1957, 17, 711.

20. BUSCH H., BALTRUSH H. — Rates of metabolism of acetate-1-C_{14} in vivo. — *Cancer Research,* 1954, 14, 448.

21. BUSCH H., NAIR P. — Inhibition of lacticdeshydrogenase by fluoropyruvic acid. — *Journ. Biol. Chem.,* 1957, 229, 377.

22. BUSCH H., DAVIS J. — Antitumor activity of sodium dichloropyruvate. — *Journ. Amer. Pharm. Assoc.,* 1960, 49, 16.

23. BUSCH H., NAIR P. — Comparative pharmacological effects of a number of beta halogenated pyruvic acids. — *Journ. Pharm. Exp. Therap.,* 1958, 123, 48.

24. CABAUD P., LEEPER R., WROBLEWSKI F. — Colorimetric measurement of SGOT. — *Amer. Journ. Clin. Path.,* 1956, 26, 1101.

25. CAMMARATA P., COHEN P. P. — Spectrophotometric measurement of transamination reactions. — *Journ. Biol. Chem.,* 1951, 193, 45.

26. CHINSKI M., SHERRY S. — Serum Transaminase Activity. — *Journ. Lab. Clin. Med.,* 1956, 47, 108.

27. COHEN P., HECKIUS G. — Rate of transamination in normal tissues. — *Journ. Biol. Chem.,* 1941, 140, 711.

28. COHEN P. P., HECKIUS G. — Transamination with purified enzyme preparation. — *Journ. Biol. Chem.,* 1940, 135, 565.

29. CONWAY E. — Microdiffusion analysis and volumetric error. — Crosby Lockwood Ltd., London, 1950.

30. COPP D. H., GREENBERG D. M. — A mica window Geiger counter tube for measuring soft radiations. — *Rev. Sci. Instruments,* 1943, 14, 205.

31. Cori C., Cori G. — The carbohydrate metabolism of tumors. 1. Changes in the sugar, lactic acid and CO_2 combining power of blood passing through a tumor. — *Journ. Biol. Chem.*, 1925, 65, 397.

32. Cori C., Cori G. — The carbohydrate metabolism of tumors. The free sugar, lactic acid and glycogen contents of malignant tumors. — *Journ. Biol. Chem.*, 1925, 65, 397.

32 *bis*. Darlington C. D. — The chemical breaking of chromosomes. — *Heredity*, 1947, 2, 187.

33. Dastugue G., Baudon J., Bastide P., Carcassin P. — Activités transaminasiques dans le placenta, le sang maternel et celui du nouveau-né. — *Ann. Biol. Clin.*, 1959, 17, 435.

34. Dickens F., Simmer F. — The metabolism of normal and tumor tissues. IV. The respiration quotient in bicarbonate media. — *Journ. Biochem.*, 1931, 25, 985.

35. Dickens F., Simmer F. — The metabolism of normal and tumor tissue. II. The respiratory quotient and the relationship of respiration to glycolysis. — *Journ. Biochem.*, 1930, 24, 1301.

36. Domart A., Leclerc M., Mazard D., Juniat J. — Mesure de l'activité de la transaminase glutamique pyruvique dans le sérum ; son intérêt au cours des affections hépatiques. — *Ann. Biol. Clin.*, 1958, 16, 670.

37. Dyer H. — An index of tumor chemotherapy. — Washington D. C. Federal Society Agency, 1949.

38. Elliot K., Benoy M., Baker Z. — The metabolism of lactic and pyruvic acids in normal and tumor tissues. II. Rat kidney and transpantable tumors. — *Biochem. Journ.*, 1935, 10, 1937.

39. Elliot K., Grieg M. — The metabolism of lactic acid in normal and tumor tissues. IV. The formation of succinate. — *Biochem. Journ.*, 1937, 31, 1021.

40. Fiessinger N., Olivier H., Herbain M. — Diagnostics biologiques et fonctionnels. — Masson, édit., Paris, 1952.

41. Goldblatt H., Cameron G. — Induced malignancy in cells from rat myocardium subjected to intermittent anaerobiosis during long propagation in vitro. — *Journ. Exp. Med.*, 1953, 97, 525.

42. Gonnard P., Nguyen C. — Dosage manométrique de la transaminase glutamique aspartique sérique. — *Ann. Biol. Clin.*, 1959, 17, 206.

43. Greenstein J. — Biochemistry of the cancer cell. — Academic Press, New York, 1954.

44. GROTH D., LE PAGE G., HEIDELBERGER J. — Metabolism of pyruvate in tumor homogenates. — *Cancer Research,* 1952, 12, 529.

45. HERBST R. M., SHEMIN D. — Synthesis of peptides by transamination. — *Journ. Biol. Chem.,* 1943, 147, 541.

46. HOCH, LIGETTI. — Effect of irradiation and operation on SLD and SGOT in patients with malignant tumors. — *Cancer,* 1962, 15, 4.

47. HORN H., AMELUNG D. — Die Bedentung von Transaminasen und Milchsaured e Hydrogenase Bestimmungen in Serumgei Leberkan Kungen. — *Deutsch. Med. Wschr.,* 1957, 82, 619.

48. GREEN D., LELOIR L., NECITA V. — Transaminases. — *Journ. Biol. Chem.,* 1945, 161, 559.

49. JEDEIKIN A., WEINHOUSE S. — Metabolism of neoplastic tissue. *Journ. Biol. Chem.,* 1955, 213, 271.

50. KAHLER H., ROBERTSON W.. — Hydrogen ion concentration of normal liver tumors. — *Journ. Nat. Canc. Inst.,* 1943, 3, 495.

51. KARMEN. — A note in the spectrophotometric assay of TGO in human blood serum. — *Journ. Clin. Invest.,* 1955, 34, 131.

52. KATTUS A., WATANABE R., DRELL W. — Serum aminopherase in diagnosis of acute myocardial infarction. — *Journ. Amer. Med. Assoc.,* 1956, 160, 16.

53. KESSLER G. — Serial SGOT and electrophoresis studies in thorazine induced jaundice. — *Journ. Lab. Clin. Med.,* 1957, 50, 250.

54. KOVE S., GOLDSTEINS. — Studies on transamination in cancer cells. — *Journ. Amer. Med. Assoc.,* 1958, 168, 860.

55. LECOQ R. — Manuel d'analyses médicales et de biologie clinique. — G. Doin et Cie, Paris, 1962.

56. LE PAGE G. A. — Glycolysis in tumor homogenates. — *Journ. Biol. Chem.,* 1948, 176, 1009.

57. LE PAGE G. A. — Phosphorylated intermediates in tumor glycolysis. — *Cancer Research,* 1948, 8, 193.

58. — A comparison of tumors and normal tissuse with respect to factors affecting the rate of anaerobic glycolysis. — *Cancer Research,* 1950, 10, 77.

59. MEISTER A. — SLD activity of certains tumors and normal tissues. — *Journ. Nat. Canc. Inst.,* 1950, 10, 1263.

60. MILTON R. F. — Mendel and Goldschieder's method for determining lactic acid in blood. — *Analyst,* 1936, 61, 91.

61. MOLANDER D. — Serum transaminase in liver disease. — *Clin. Res. Proc.,* 1956, 1, 63.

62. NORVOTWORY L. — Influence des néoplasies sur l'activité transaminasique hépatique. — *I. A. C.*, 1962, 3, 239.
63. NYDICK I., TANG J., STOLLERMAN G. H. — The influence of of rheumatic fever on serum concentration of the enzyme glutamic oxalacetic transaminase. — *Circulation*, 1955, 12, 795.
64. NYHAN W., BUSCH H. — Metabolic patterns for glutamate C_{14} in slices of tumors and other tissues. — *Cancer Research*, 1957, 5, 227.
65. NYHAN W., BUSCH H. — Metabolic patterns for succinate-2-C_{14} in tumors of bearing rats. — *Cancer Research*, 1958, 12, 1203.
66. OCHOA S., STERN J. — Enzymatic synthesis of citric acid. — *Journ. Biol. Chem.*, 1951, 193, 691.
67. OLSON R. E. — Oxidation of C_{14} labeled carbohydrate in tumor and normal tissues. — *Cancer Research*, 1951, 11, 571.
68. PAGET M. — Les SGOT et SGPT en pathologie. — *Ann. Biol. Clin.*, 1958, 16, 408.
69. — De l'intérêt de l'évaluation de l'activité transaminasique du sérum en pathologie hépato-biliaire. — *Ann. Biol. Clin.*, 1957, 15, 650.
70. POLONOVSKI C., COLIN J. — Explorations biologiques en pédiatrie. — L'Expansion scientifique française, édit., Paris, 1963.
71. POLONOVSKI M., BOULANGER P., MACHEBŒUF M., ROCHE J. — Biochimie médicale. — Masson, Paris, 1961.
72. POORTMANS J. S., THYS A. — L'activité transaminasique dans le sang total et dans le sérum au cours de l'effort musculaire. — *Rev. franç. Et. clin. et biol.*, 1963, 8, 173.
73. POTTER V. R. — Studies on the reactions of the Krebs citric acid cycle in tumor with homogenates, slices and in vivo techniques. — *Cancer Research*, 1951, 11, 565.
74. — Sequentiel blocking of metabolic pathways in vivo. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1951, 76, 41.
75. REITMAN S., FRANKEL S. — A colorimetric method for the determination of SGOT and SGPT. — *Amer. Journ. Clin. Path.*, 1957, 28, 56.
76. ROBERTSON T., KELLNER A., THAL A. — Wide spread focal myocarditis conduced in rabbits by means of papain solutions injected intravenously. — *Amer. Journ. Path.*, 1951, 27, 753.
77. ROSEN C. — Corticosteroides and transamination activity. III. A relationship between changes in alanine transaminase activity and the groth of Walker carcinoma. — *Cancer Research*, 1961, 4, 18.

78. RUDOLPH L., DUTTON R., SCHAEFFER J. A. — SGOT levels in experimental tissue dammage. — *Journ. Clin. Invest.*, 1955, 34, 1960.

79. RUDOLPH L., DUTTON R., SCHAEFFER J. A. — SGOT levels in experimental tissue therapy. — *Journ. Lab. Clin. Med.*, 1957, 49, 31.

80. SCHOENTAL J. — A new test of cancers of the liver. — *Lancet*, 1945, 248, 226.

81. SCHWARTZ M., NISSELBAUM J. — Procedure for staining zones of activity of glutamic oxalacetic transaminase following electrophoresis with starch gel. — *Amer. Journ. Clin. Path.*, 1963, 8, 959.

82. SCHWARTZ M., WEST M., WALSH M., ZIMMERMANN. — Serum enzymes in disease. VIII. Glycolytic and oxydative enzymes and transaminases in patients with gastrointestinal carcinoma. — *Cancer*, 1962, 3, 410.

83. SCHWARTZ M., WEST M., WALSH M., ZIMMERMANN. — Serum enzymes in disease. III. Glycolytic and oxydative enzymes and transaminases in patients with malignant tumors of lung. — *Cancer*, 1962, 15, 3.

84. SCHWARTZ M., WEST M., WALSH M., ZIMMERMANN. — Serum enzymes in disease. VI. Glycolytic and oxydative enzymes and transaminase in patients with malignant tumors of neck and face. — *Cancer*, 1962, 15, 12.

85. SNELL E. — The reversible interconversion of pyridoxal and pyridoxamine in transamination. — *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1945, 67, 194.

86. SUGIMURA T. — Glycolysis of spleen of mice infected with friend virus. — *Gann.*, 1961, 52.

87. UNBREIT W., KINGSLY G., SHAFFERT R., SIPLET H. — A colorimetric method for transaminase in serum or plasma. — *Journ. Lab. Clin. Med.*, 1957, 49, 454.

88. URBACH R. — Studies on the oxygen supply of tumor tissue. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Research*, 1957, 2, 257.

89. WAISMAN H., MONDER C. — SGOT activity in leukocytes of leukemia and neoplasic patients. — *Cancer Research*, 1956, 3, 344.

90. WARBURG O. — On the origin of the cancer cells. — *Science*, 1956, 123, 309.

91. WEST M., ZIMMERMANN M. J. — Serum enzymes in disease. — *Journ. Lab. Clin. Med.*, 1958, 52, 2.

92. WEST M., ZIMMERMANN M. J. — SLD and SGOT in carcinoma. *Cancer*, 1959, 5, 199.

93. WEINHOUSE S. — Studies on the fate of isotopically labaled metabolites in the oxydation metabolism of tumors. — *Cancer Research,* 1951, 11, 571.

94. WEINHOUSE S. — Oxydative metabolism of neoplastic tissues. *Advances in Cancer Research,* 1955, 3, 269.

95. WILCZOK L. — Aktivitat und Intracellulaire Lokocalisation von Transaminasen in Normalen, Malignen, Regenerierenden und Embryonala Rattenbeler. — *Neoplasma Bratislava,* 1961, 8, 4.

95 *bis.* WOODS M. W., DUBUY H. G. — Glycolytic artivities of slices and subcellular fractions of the cloudman 591 mouse melanoma. — *Journ. Nat. Cancer Inst.,* 1951, 11, 1105.

96. WROBLEWSKI F. — The significance of alterations in SLD of body fluids in the diagnosis of malignant tumors. — *Cancer,* 1959, 12, 576.

97. — The significance of alterations in SLD of body fluids. — *Amer. Journ. Med. Assoc.,* 1957, 234, 301.

98. WROBLEWSKI F., LA DUE J. S. — Serum glutamic pyruvic transaminase in cardic and hepatic disease. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.,* 1956, 91, 569.

99. WROBLEWSKI F., LA DUE J. S. — Serum glutamic oxalacetic aminopherase in hepatitis. — *Journ. Amer. Med. Assoc.,* 1956, 160, 1130.

100. WU L. — Regulatory mechanisms in carbohydrate metabolism. *Journ. Biol. Chem.,* 1959, 234, 1015.

101. YANG-YUNG M., CHEN J. — Clinical significance of S.G.O.T. in internal medicine. — *Journ. Formose Med.,* 1959, 58, 775.

102. ZAMENICK P. C. — Studies on the carbohydrate and protein metabolism of the rat hepatoma. — *Cancer Research,* 1951, 11, 571.

IMPRIMERIE TOULOUSAINE

Vve L. LION

16, rue Lakanal, Toulouse

Dépôt légal : Aa 429, 2e trim. 64